Aus dem Institut für Veterinär-Hygiene
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. H. Hartwigk

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER PATHOGENITÄT DES CORYNEBACTERIUM RENALE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Friedrich Untermann
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1961
Journal-Nr. 337

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546826_0053

Aus dem Institut für Veterinär-Hygiene
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. H. Hartwigk

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER PATHOGENITÄT DES CORYNEBACTERIUM RENALE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Vorgelegt von
Friedrich Untermann
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1961
Journal-Nr. 337

9868/61

Gedruckt mit Genehmigung
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Prof.Dr. L.F. Müller
Referent:	Prof. Dr. H. Hartwigk
Korreferent:	Prof. Dr. Dr. M. Lerche

Tag der Promotion: 21. Juli 1961

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Literatur	
1. Geschichtliches	2
2. Nachweis des C. renale bei gesunden Rindern	2
3. Nachweis des C. renale bei anderen Tierspezies	4
4. Morphologische, kulturelle, biochemische und serologische Charakteristika	
5. Pathogenität des C. renale für Laboratoriumstiere	6
6. Infektionsbegünstigende Wirkung des Cortisons bei Mäusen	10
Eigene Versuche	
1. Bakteriologische Untersuchung von Rindernieren	13
2. Kulturelle und biochemische Untersuchungen des C. renale	19
3. Infektionsversuche an mit und ohne Cortison behandelten Mäusen	24
a) Infektionsversuche	25
b) Die Organveränderungen bei der experimentellen Infektion von Mäusen mit dem C. renale	32
c) Vergleich zwischen aus der Niere und aus der Scheide isolierten Stämmen im Tierversuch	36
Besprechung der Ergebnisse	39
Zusammenfassung	46
Literaturverzeichnis	48

Einleitung

Die Frage, ob das Corynebacterium renale als primärer Erreger der Pyelonephritis des Rindes angesehen werden kann, ist nicht eindeutig geklärt. Die meisten Forscher glauben, daß praedisponierende Faktoren für das Angehen einer Infektion notwendig sind. Für die Eigenschaft eines fakultativ pathogenen Erregers spricht, daß das Bakterium oft bei gesunden Rindern auf der Vaginalschleimhaut oder bei Bullen im Sperma vorkommt. In neuerer Zeit wurde sogar über sein Vorkommen im Becken pathologisch-anatomisch unveränderter Rindernieren berichtet. In zahlreichen Übertragungsversuchen am Rind und an kleineren Versuchstieren ist durch verschiedene Autoren gezeigt worden, daß die Infektion beim Rind und Kaninchen nur gelegentlich unter besonderen Versuchsbedingungen gelingt. Zudem fand man in eitrigen Sekreten der Nieren mit Pyelonephritis oft auch andere, als gewöhnliche Eitererreger bekannte Keimarten, und diese schienen anzudeuten, daß das C. renale nur sekundär eingedrungen war.

Allen diesen Befunden stehen aber Versuchsergebnisse von LOVELL (34, 35) und auch von MORSE (44, 45) und ihren Mitarbeitern gegenüber, denen es ebenso wie FEENSTRA (18) gelang, mit ziemlicher Regelmäßigkeit durch intravenöse Injektion großer Keimmengen bei Mäusen und Kaninchen ein der Pyelonephritis des Rindes adaequates Krankheitsbild hervorzurufen.

Die Ergebnisse dieser Autoren gaben Anlaß, die Eigenschaft der Pathogenität des C. renale im Mäuseversuch noch einmal zu prüfen. Es interessierte besonders zu erfahren, ob durch Anwendung von Cortison die Versuchsergebnisse verbessert werden konnten. Dabei sollte zugleich geprüft werden, ob bei einzelnen Stämmen eine unterschiedliche Pathogenität für die Maus festzustellen war und diese Eigenschaft vielleicht einen Hinweis auf eine Differenzierung der pathogenen von den apathogenen Stämmen zu geben vermochte.

L i t e r a t u r

1. Geschichtliches

Die ersten Untersuchungen über die Pyelonephritis des Rindes und das als Erreger heute angesehene C. renale stammen von ENDERLEN (15) und HÖFLICH (26). Auf Grund im Kaninchenversuch angestellter Beobachtungen gelangte ENDERLEN (15) zu der Auffassung, daß der Keim auf haematogenem Wege in die Niere gelangt und dort die Veränderungen hervorruft.

Wenige Jahre später befaßte sich ERNST (16) ebenfalls mit der Frage der Aetiologie der Pyelonephritis. Da er das Krankheitsbild experimentell mit C. renale nicht reproduzieren konnte und dieses Bakterium stets mit anderen Keimen, die als Eitererreger bekannt waren, wie Staphylokokken und Streptokokken, vergesellschaftet fand, vertrat er die Ansicht, daß das C. renale keine Bedeutung für die Erkrankung habe. Er meinte, "das Bakterium sei in der Außenwelt enorm verbreitet".

Es folgten einige Arbeiten (49, 7, 8, 29, 30), in denen das C. renale als Erreger der Pyelonephritis bezeichnet wurde. JONES und LITTLE (30) konnten durch intravenöse Applikation bei 2 Rindern keine Erkrankung hervorrufen. Nach Einspritzung in die Blase entstand lediglich eine Cystitis. Später gelang es beiden Autoren (31), 3 Kühe mit Stämmen, die aus der Scheide gesunder Kälber stammten, auf intraurethralem Wege zu infizieren. Bei 2 Tieren entwickelte sich eine vorübergehende Cystitis und bei dem 3. eine schwere, anhaltende Cystitis und Pyelonephritis. WESTER (60) gelang es gleichfalls, durch Applikation von Bakterien in die Blase Kühe zu infizieren. Seine Untersuchungen führten zu der Theorie, daß die Infektion auf urogenem Wege entsteht. 1951 infizierten MORSE und WIPF (45) 2 Kühe ohne Erfolg intravenös und 6 Kühe durch Infusion von Bakterien in die Blase, von denen 4 Kühe erkrankten.

2. Nachweis des C. renale bei gesunden Rindern

Bereits 1930 konnten JONES und LITTLE (31) aus der Scheide,

der Harnröhre und der Blase von Kälbern, die aus Rinderherden stammten, in denen Pyelonephritisfälle aufgetreten waren, eine Reihe von diphtheroiden Keimen isolieren. Eine Gruppe davon ähnelte in den kulturellen und biochemischen Eigenschaften den bei erkrankten Rindern gefundenen Keimen.

Inzwischen wurde in verschiedenen Arbeiten über das Vorkommen von C. renale in der Scheide und im Harn gesunder Rinder berichtet.

FEENSTRA (17) wies bei 8 von 13 Kühen das Bakterium nach. WEITZ (59) fand den Keim in 3 Herden mit insgesamt 100 Tieren 44mal. In den untersuchten Herden traten gelegentlich Pyelonephritisfälle auf. MORSE (43) untersuchte 16 Herden mit insgesamt 523 Kühen. Er teilte die Tiere in 2 Gruppen auf, und zwar erstens Tiere, die aus Herden stammten, in denen seit 2 Jahren keine Pyelonephritisfälle aufgetreten waren, und zweitens Tiere aus Herden, in denen solche Fälle bekannt waren. In der ersten Gruppe konnte er das C. renale in 10,2 % und in der zweiten Gruppe in 22,7 % der Fälle feststellen.

BRATKE (11) isolierte aus 250 Sperma-, Praeputialtupfer- und -spülproben in 100 Fällen das C. renale, und zwar 12mal in Reinkultur. Einen schädigenden Einfluß des Keimes auf die Spermien konnte BRATKE weder in vitro feststellen, noch konnte sie aus den Vorberichten ungünstige Befruchtungserfolge ersehen. 13 der 100 Stämme wurden auf ihre morphologischen, kulturellen und pathogenen Eigenschaften untersucht. Sie glichen morphologisch und kulturell dem typischen C. renale. Die pathogenen Eigenschaften der Keime wurden durch s.c. Verimpfung von 2 ccm einer 2 Tage alten Bouillonkultur an Meerschweinchen geprüft, ohne daß es zu einer Erkrankung der Tiere kam.

BRATKE (11) untersuchte die Nierenbecken von 170 Rindern. Die Nieren stammten von Organproben, die für die bakteriologische Fleischuntersuchung bestimmt waren. Das C. renale wurde in 32 % nachgewiesen, und zwar sowohl in pathologisch-anatomisch veränderten als auch in unveränderten Nieren. Bei den unver-

änderten Nieren konnte in 7 Fällen das C. renale in Reinkultur nachgewiesen werden.

TAXACHER (55) fand bei 52 untersuchten Bullen in dem Ejakulat von 9 Tieren das C. renale. Die bakteriologische Diagnose wurde auf Grund morphologischer und kultureller Merkmale gestellt.

MÜNKER und KLEIKAMP (46) isolierten aus 260 Bullenspermaproben neben anderen Keimarten in 61,8 % der Fälle Corynebakterien. Unter 72 näher untersuchten Stämmen fanden sie in 9 Fällen das C. renale und in 7 Fällen C. renale-ähnliche Keime.

FISCHER (19) untersuchte hochgradig veränderte Nieren von 29 erwachsenen Rindern, 18 Kälbern und 25 Schweinen. Er fand 3mal das Bakterium in Rindernieren mit entsprechenden Veränderungen.

Im Institut für Veterinär-Hygiene der Freien Universität Berlin wurden durch DICKEL (14) bei 81 klinisch gesunden Rindern aus Abmelkbetrieben 43 Stämme von Corynebakterien gefunden. Nach dem Differenzierungsvorschlag von TOPLEY und WILSON (56) konnten davon 12 als C. renale und 11 als C. renale-ähnliche (Urease-negativ) angesprochen werden. Ferner ergaben Untersuchungen von GRUND (22) über die Vaginalflora bei Schlachtrindern, daß bei 105 Kühen 427 Corynebakterien-ähnliche Stämme aus der Vagina isoliert werden konnten. Unter diesen Stämmen fanden sich 2 C. renale-Stämme und 1 C. renale-ähnlicher Stamm. Die Untersuchungen wurden nach der von TÄUBRICH (54) vorgeschlagenen Tupferprobenmethode durchgeführt. Der Tupfer wurde mit einer möglichst großen Fläche der Vagina in Kontakt gebracht, unter weitgehend sterilen Bedingungen aus der Scheide entnommen und nach möglichst kurzem Zeitintervall auf einer Frischblutagarplatte ausgebreitet. Die Isolierung der Stämme erfolgte in der Regel aus einem Keimgemisch.

3. Nachweis des C. renale bei anderen Tierspezies

OLAFSEN (47) berichtet über einen Pyelonephritisfall bei einem Schäferhund einer Milchkuhfarm, aus der er das C. renale

isolieren konnte. BOYD und BISHOP (9) konnten den Keim bei 8 an Pyelonephritis erkrankten Pferden nachweisen. FOSS (20) berichtet über einen Fall bei einem Pferd. HUTYRA und MAREK (28) erwähnen, daß das Bakterium bei erkrankten Muttersäuen und Schafen vorkommt. SMIBERT und Mitarbeiter (53) fanden das C. renale im Respirationstrakt von Hühnern.

4. Morphologische, kulturelle, biochemische und serologische Charakteristika

Das C. renale wird als 2,0 bis 3,0 langes und 0,7 breites, leicht gekrümmtes, grampositives, unbewegliches Stäbchen beschrieben, dessen Enden abgerundet und manchmal geringgradig verdickt sind.

Das Bakterium läßt sich auf gewöhnlichen Agarnährböden züchten, jedoch entwickelt es sich ohne Serumzusatz nur spärlich.

In Bouillon bildet es einen leicht granulierten Bodensatz, der sich spiralig-wolkig aufwirbeln läßt. Die darüberstehende Flüssigkeit bleibt klar; gelegentlich tritt jedoch auch eine leichte Trübung auf (40, 42). Meist bildet sich ein schwaches Oberflächenhäutchen, das später absinkt.

Auf festen Nährböden entwickeln sich bei 37° C nach 24 Stunden feine, punktförmige, etwas feuchte Kolonien, die nach 48 Stunden leicht grau (42, 40, 30) oder cremefarben (34) erscheinen, eine glatte Oberfläche besitzen und allmählich trockener werden. Nach MORSE (42) zeigen die Kolonien nach 48 Stunden Bebrütung eine gefältelte Oberfläche. Die Angaben über das Anhaften der Kolonien auf den Nährböden sind unterschiedlich. ENDERLEN (15) beobachtete ein Anhaften der Kolonien und LOVELL (34) stellte dasselbe ebenfalls fest, wenn die Kulturen einige Zeit bei Zimmertemperatur gestanden hatten. HÖFLICH (27) beobachtete bei den 2 von ihm untersuchten Stämmen, daß sich die meisten Kolonien im Agar, einige jedoch auf der Oberfläche entwickeln. Dagegen vertrat MORSE (42) die Auffassung, daß die Kolonien nie mit dem Nährboden fest verbunden wären. In anderen Arbeiten (39, 30, 17) wird hierüber nichts berichtet.

In neuester Zeit wurde von HARTWIGK (24) und HARTWIGK und GRUND (25) die Beobachtung im schiefen Licht nach HENRY zur Differenzierung der bei Tieren vorkommenden Corynebakterien hinzugezogen. Die Kolonien des C. renale zeigen sich goldgelb bis kupferfarben mit grober Textur. Das C. renale läßt sich auf diese Weise eindeutig von den typischen und atypischen C. pyogenes-Stämmen unterscheiden, die durch sternförmige blaugraue Kolonien mit mittelfeiner Textur charakterisiert sind.

Auf Frischblutagar zeigt das C. renale keine Haemolyse. Gelatine wird nicht verflüssigt. Auf 10 %igem Milchagar bilden sich nach etwa 48 Stunden Bebrütung bei den meisten Stämmen um die Kolonien Aufhellungszonen, die LOVELL (34) als "Halos" bezeichnet. Bei längerer Bebrütung wird diese Erscheinung undeutlicher. Lackmusmilch wird langsam alkalisch, und es kommt zu einer allmählichen Peptonisierung, derzufolge die darüberstehende Flüssigkeit burgunderfarben und durchscheinend wird. Eine Gerinnung tritt nicht ein. Dieser Prozeß ist erst nach 14 Tagen abgeschlossen (42). Bromkresolpurpurmilch verhält sich ebenso, nur zeigen sich die Farbveränderungen früher.

Besonders ausgeprägt ist die Ureaseaktivität (38, 44). In Nitratbouillon findet keine Nitritbildung statt (40). Von den Kohlehydraten wird sicher nur Glukose gespalten, während Laktose nicht angegriffen wird. Vereinzelt wird auch die Vergärung von Fructose (40), Maltose (59), Mannose (40), Sucrose (59) und Xylose (17) beschrieben. Gas wird nicht gebildet.

Serologische Untersuchungen blieben stets im Erfolg unbefriedigend (17, 30, 31, 34, 39, 47), da die benutzten Antiseren nicht spezifisch genug waren und somit eine exakte Abgrenzung gegen andere Corynebakterien oft nicht möglich war.

5. Pathogenität des C. renale für Laboratoriumstiere

Bereits 1891 wurden von ENDERLEN (15) Pathogenitätsprüfungen an Mäusen (s.c.), Meerschweinchen, Kaninchen und einem Rind durchgeführt. Es gelang ihm jedoch nur bei 2 Kaninchen, denen

er den linken Ureter unterbunden hatte, durch intravenöse Applikation die linke Niere zu schädigen. Als nächster bemühte sich ERNST (16) ohne Erfolg, Rinder, Schafe, Kaninchen, Meerschweinchen, weiße Mäuse (intraperitoneal) und Geflügel zu infizieren.

Ebenso erwiesen sich 2 von OLAFSON (47) an Kaninchen und Meerschweinchen geprüften Stämme nicht als pathogen.

Über die ersten ausführlichen Infektionsversuche an weißen Mäusen wird von LOVELL (34) und LOVELL und COTCHIN (35) berichtet.

LOVELL versuchte, eine Praedisposition der Nieren für eine Infektion mit C. renale zu schaffen, indem er Serum von Kaninchen, die gegen Mäusenieren immunisiert waren, Mäusen injizierte. Intraperitoneale und intraurethrale Gaben von lebenden Bakterienaufschwemmungen führten bei diesen Tieren zu keinem Erfolg. Dagegen zeigte sich bei intravenöser Applikation ein deutlicher Anstieg des Infektionserfolges gegenüber Mäusen, die nicht mit Antiserum gespritzt waren. LOVELL betont, daß ungefähr 7 Tage nach der Injektion die Infektion zur Wirkung zu kommen scheint. In einigen Fällen führt sie schließlich zu einer deutlichen Vergrößerung der Nieren mit Eiter in der Medulla und blutgefärbtem Harn in der Blase. Ein Teil der Mäuse stirbt in einem Zeitraum von 8 Tagen p.i., während einige die Infektion überleben.

LOVELL und COTCHIN benutzten eine größere Anzahl von Mäusen. Sie verwendeten kein Antiserum, sondern verimpften lediglich Bakterienaufschwemmungen, und zwar enthielten ihre Impfdosen (bei intravenöser Impfung waren es 0,5 ccm) 20 Millionen Keime. Sie konnten feststellen, daß die Bakterienkonzentration in den Nieren etwa am 7. Tag ihren Höhepunkt erreicht hatte. Die Zahl der Todesfälle lag bei etwa 24 %.

In ihren histologisch-pathologischen Untersuchungen bestätigten sich die Ergebnisse LOVELL's. Die wichtigsten Veränderungen entwickelten sich in den Nierenpapillen. Es kam zur

Papillitis, Pyelitis und Pyelonephritis mit einer Ausbreitung der Entzündung auf den Ureter und das perirenale Gewebe. Kein Tier zeigte eine Rindenschädigung.

Auch in dieser Arbeit wurde ohne Erfolg versucht, eine Infektion auf intraperitonealem sowie subkutanem Wege und per vaginam hervorzurufen. Eine Kontaktinfektion durch Zusammenbringen von infizierten Mäusen - einige schieden nachweislich C. renale im Harn aus - mit gesunden verlief negativ. Versuche, Meerschweinchen und Kaninchen i.v. zu infizieren, ergaben schlechtere Ergebnisse als bei Mäusen. Infektionsversuche in die Chorioallantoismembran von 9 Tage alten Kükenembryonen erbrachten keine besonderen Befunde. FEENSTRA und Mitarbeiter (18) stellten die Pathogenität des C. renale für Kaninchen fest. Bei einer intravenösen Verabreichung von etwa 4 Billionen Keimen zeigten die meisten Tiere Veränderungen der Nieren, und einige starben. Das pathologisch-anatomische Bild ähnelte sehr dem, wie es bei an Pyelonephritis erkrankten Rindern beobachtet wird.

KUZDAS, MORSE und ELLIS (32) prüften 50 C. renale-Stämme aus Pyelonephritisfällen und 12 aus der Scheide gesunder Rinder an weißen Mäusen. Sie verabfolgten den Tieren i.v. 0,5 ml Bakterienaufschwemmung in Konzentrationen von 5, 3 Millionen bis 6,75 Billionen Keimen. Als positiv wurden gestorbene und erkrankte Tiere gewertet, die bei der Sektion Nierenbeckenveränderungen zeigten. Von den Pyelonephritisstämmen waren 34 (68 %), von den Scheidenstämmen 3 (25 %) im Tierversuch positiv. Die Zahl der verimpften Organismen schien keinen Einfluß auf die Zeitspanne zwischen Infektion und Erkrankung zu haben, die bei den meisten Tieren nach 5 - 14 Tagen eintrat.

MORSE und WIPF (45) konnten durch Mäusepassagen keine Steigerung der Pathogenität des C. renale für Rinder, Kaninchen und Mäuse erreichen. Ein von Kaninchen gewonnenes Immunserum schützte Mäuse vor einer Erkrankung, wenn es simultan mit dem C. renale oder 2 Tage vor der Infektion gegeben wurde.

MORSE und MORGAN (44) prüften 17 "unidentified Corynebacteria"-Stämme auf ihre Pathogenität für weiße Mäuse. Die Stämme wurden aus Pyelonephritisfällen, von gesunden Kühen und Bullen und von einem Pferd (chronisch eitrige Rhinitis), einem Schwein und einem Schaf isoliert. Die Injektionen erfolgten s.c., i.p. und i.v. Die i.p.-Injektion wurde mit Gaben von "gastric mucin" kombiniert, um eine Resistenzminderung herbeizuführen. Die Autoren konnten einige Stämme deutlich vom C. renale abtrennen, da sie bei der Maus andere Veränderungen hervorriefen. 3 von den 17 Stämmen erzeugten bei i.v. infizierten Mäusen eine Cystitis und Pyelonephritis. Einer davon wurde auf Grund seines biochemischen Verhaltens als atypischer C. renale, die anderen als C. renale klassifiziert.

LOVELL (37) berichtet über einen chemischen Extrakt des C. renale, der nach intravenöser Injektion in den Nieren von Mäusen eine Störung der Blutzirkulation in der Form einer Ischaemie verursachte. Als eine für das C. renale spezifische Reaktion wurde die Störung nicht angesehen, weil ein Extrakt aus C. equi und aus Staphylokokken ähnliche Wirkungen erzeugte.

Vergleichende Untersuchungen mit anderen Bakterien, die ebenfalls Mäusen i.v. injiziert wurden, wurden von LOVELL und COTCHIN (36) durchgeführt. Sie benutzten folgende Bakterienarten: Corynebacterium ovis, C. pyogenes, Bacterium equirulis, B. coli und Staphylococcus aureus. Keiner der Organismen erzeugte Läsionen, die ausschließlich auf das Mark beschränkt waren. Staphylococcus aureus erzeugte Markveränderungen ähnlich wie das C. renale, aber einige Mäuse zeigten außerdem Rindenveränderungen. Es ist also anzunehmen, daß die von dem C. renale hervorgerufenen Nierenveränderungen bei Mäusen für dieses Bakterium typisch sind.

In einigen Arbeiten wurden Versuche angestellt mit dem Ziel, eine Resistenzminderung der Nieren herbeizuführen und somit günstigere Infektionsergebnisse zu erreichen.

ENDERLEN (15) stellte fest, daß auch durch Kantharidenwirkung vorbehandelte Rindernieren nicht durch i.v. applizierte Bakterien geschädigt werden. ERNST (16) gelang es durch Schädigung der Blasenschleimhaut, bei einem Rind eine Cystitis hervorzurufen, indem er die Bakterien zusammen mit sterilem Flußsand in die Blase gab. Nach derselben Methode arbeitete WESTER (60). LOVELL (34) verwendete mit Erfolg bei seinen Mäuseimpfversuchen, wie oben bereits erwähnt, Serum von gegen Mäusenieren allergisierten Kaninchen. MORSE und MORGAN (44) kombinierten ihre i.p.-Injektionen mit Gaben von "gastric mucin", aber ohne Erfolg.

6. Infektionsbegünstigende Wirkung des Cortisons bei Mäusen

Ein wirksames Mittel zur Verminderung der Resistenz gegen Infektion durch Bakterien, Viren, Pilze und Protozoen ist das Cortison, sofern die Dosierung genügend hoch ist (51). ROBINSON (50) berichtet daß durch Dosen von 2,5 bis 5 mg die Überlebensrate von pneumokokkeninfizierten Ratten erhöht wurde. Höhere Dosen hatten eine entgegengesetzte Wirkung.

Die Wirkung des Hormons ist bei den einzelnen Tierspezies verschieden. So unterscheidet LONG (33) eine "cortison-resistant" und eine "cortison-sensitive" Gruppe. Während die erste Gruppe - zu der das Meerschweinchen, der Rhesusaffe und wahrscheinlich auch der Mensch zählt - gegen viele Effekte des Cortisons resistent ist, reagiert die zweite Gruppe - zu der Kaninchen, Ratte und Maus gehören - sehr empfindlich.

Die Ursachen für die Resistenzminderung durch Cortison sind wahrscheinlich in der Hemmung der Entzündung, der Hemmung der Antikörperbildung und in der Schädigung des reticuloendothelialen und Makrophagensystems zu suchen (51).

Eingehende Untersuchungen über die durch hohe Cortisondosen bei Mäusen hervorgerufenen Veränderungen wurden von ANTOPOL (2) und ANTOPOL und Mitarbeitern (3) angestellt. Jungmäuse erhielten an 6 aufeinanderfolgenden Tagen 1,25 mg und erwachsene

Tiere (19 bis 26 g) an 9 aufeinanderfolgenden Tagen 2,5 mg s.c. Es tritt eine deutliche Lymphopenie, Gewichtsverlust, Thymus- und Milzatrophie und eine Verminderung der Größe der Nebennierenrinde, der Speicheldrüsen, der Hypophyse und der "Winterschlafdrüsen" auf.

Die im Blutbild auftretenden Veränderungen lassen sich in 2 Gruppen aufteilen (3). Nach einmaliger s.c. Gabe von 2,5 mg Cortison innerhalb 24 Stunden tritt ein absoluter Abfall in der Zahl der Lymphozyten, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten ein. In dem zweiten Stadium, das mit dem zweiten Tag beginnt, erfolgt eine plötzliche Normalisierung der absoluten Zahl der Neutrophilen, während sich das Bild der Eosinophilen und Lymphozyten erst nach 14 Tagen normalisiert. Durch mehrmalige Cortisongaben wird das erste Stadium verlängert, und zwar so lange, wie die Behandlung anhält oder bis der Tod des Tieres eintritt.

In einer Reihe von Arbeiten wird berichtet, daß durch Cortison bei weißen Mäusen erstens eine Beschleunigung von infektiösen Krankheitsprozessen, zweitens spontane Septikämien durch sonst apathogene Darmbakterien und drittens das Auftreten von Krankheitserscheinungen bei latent infizierten Tieren hervorgerufen werden kann.

BOWEN, GOWEN und TAUBER (6) berichten über eine Verkürzung der Überlebensdauer von S. typhimurium infizierten Mäusen durch eine einmalige s.c. Gabe von Cortison. Eine Wirkung des Hormons war bereits bei 0,25 mg festzustellen und steigerte sich bei höheren Dosen, die bis 5 mg reichten. In einer Vielzahl von Arbeiten (10, 57 u.a.) wurden erfolgreich Versuche mit Cortison bei tuberkuloseinfizierten Mäusen durchgeführt. Chronische Tuberkuloseformen wurden durch entsprechend hohe Cortisongaben (z.B. täglich 0,25 bis 0,5 mg (23)) in eine akute Form übergeführt. Dabei traten statt der überwiegend zellulären Tuberkuloseherde bei den Kontrolltieren große nekrotische Bezirke, in denen massenhaft säurefeste Stäbchen nachweisbar waren, auf. Wie ROBSON und DIDCOCK (52) bei

experimentell erzeugter Cornealtuberkulose der Maus bei direkter Beobachtung im Phasenkontrastmikroskop feststellen konnten, tritt unter Cortisonwirkung im Entzündungsherd eine starke Verminderung der Granulozyten und Makrophagen ein.

GLEDHILL und REES (21) konnten durch tägliche Gaben von 0,5 mg Cortison (s.c.) spontane Enterokokkenerkrankungen erzeugen. Ebenso stellten BERLIN und Mitarbeiter (5) bei täglichen Gaben von 0,75 und 1,25 mg das Auftreten von Bakteriämien durch normale Darmbakterien fest. Charakteristisch waren die vor allem in der Leber auftretenden Knoten, die aus einer herdförmigen nekrotischen Fläche mit zentralem Zell- und Kernzerfall bestanden.

ANTOPOL (3) beobachtete bei seinen Untersuchungen gelegentlich spontane Infektionsausbrüche durch C. pseudotuberculosis murium (Kutscheri), wobei vor allem Leberherde auftraten. WATANABE und Mitarbeitern (58) gelang es durch einmalige Gabe von 2,5 mg Cortison, eine latente C. kutscheri-Infektion in eine akute Form mit tödlichem Ausgang überzuführen.

Eine direkt wachstumsfördernde Wirkung für Bakterien besitzt das Cortison nach den bisherigen Befunden nicht (48).

Eigene Versuche

1. Bakteriologische Untersuchung von Rindernieren

Material und Methoden

Von 100 Schlachtrindern wurde je eine Niere in der Rinden- und Markschicht, an der Innenauskleidung des Nierenbeckens und der Schleimhaut des Ureters, soweit dieser an der Niere verblieben war, bakteriologisch untersucht. Für die Anzüchtung diente als Nährboden neben der Frischblutagarplatte die gewöhnliche Agarplatte und Drigalskiplatte.

Die Nieren wurden entsprechend der Reihenfolge, in der sie untersucht wurden, fortlaufend von 1 bis 100 nummeriert. Die Nieren Nr. 1 bis 10 wurden am Schlachthof München entnommen und nach Berlin geschickt. Die übrigen Nieren waren entweder am Schlachthof Spandau gesammelt oder im Rahmen einer bakteriologischen Fleischuntersuchung an das Landesveterinäruntersuchungsamt Berlin gesandt worden und wurden von hier für die eigenen Untersuchungen entnommen.

Um die aus den Nieren isolierten Stämme des C. renale von den in späteren Untersuchungen mitverwendeten, aus der Vagina klinisch gesunder Rinder isolierten Stämmen zu unterscheiden, wurden sie mit dem Buchstaben N gekennzeichnet zum Unterschied zu den mit V bezeichneten Vaginastämmen.

Ergebnisse

Von 100 Nieren zeigten 55 keine pathologisch-anatomischen Veränderungen (40 Rinder- und 15 Kälbernieren). In den übrigen 45 Fällen lagen folgende Veränderungen vor:

In 3 Fällen eine hochgradige Hyperämie, in je einem Fall ein frischer Infarkt, eine Nierenzyste und eine geringgradige Hydronephrose; 4mal handelte es sich um Nephrosen und 3mal um Nierensteine; bei 11 Rinder- und 2 Kälbernieren fanden sich

herdförmige Nephritiden und bei 2 Kälbernieren eine weiße Fleckniere. Neben 7 Pyelonephritisfällen und einer Pyonephrose kam einmal eine Pyelitis vor, bei der E. coli in Reinkultur im Nierenbecken gefunden wurde. 8 Nieren zeigten Narbenherde in der Rindenschicht. Bei 81 Rindernieren konnte das C. renale 10mal, bei 19 Kälbernieren in keinem Fall festgestellt werden. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Nieren, bei denen das C. renale nachgewiesen wurde, werden im folgenden stichwortartig beschrieben:

Niere Nr. 2

Die Kapsel ist von der Nierenoberfläche stellenweise nur unter Substanzverlust entfernbar. Die graubraune Rindenschicht zeigt in geringer Zahl kleine, gelbliche, radiär verlaufende Herde und diffuse Rötungen. - Die rotbraune Markschicht ist von der Rindenschicht gut abgesetzt; an einigen Papillen finden sich geschwürige Defekte. - Die Nierenkelche sind zum Teil erweitert; ihre Schleimhaut ist rauh und stark gerötet. Im Nierenbecken befindet sich eine bernsteinfarbene, leicht trübe Flüssigkeit, die schmutzig graugelbliche Flocken enthält.

Bezeichnung des isolierten C. renale-Stammes : N 1

Niere Nr. 4

Die Kapsel läßt sich stellenweise nur unter Substanzverlust von der Nierenoberfläche entfernen. Kleinere Bereiche der Oberfläche sind diffus gerötet. Die Rindenschicht zeigt zahlreiche radiär verlaufende, grauweißliche, eingesunkene Herde. - Die rotbraune Markschicht ist von der Rindenschicht gut abgesetzt. Die Papillen besitzen eine graubräunliche Farbe. - Die Nierenbeckenschleimhaut ist hellbernsteinfarben, glatt und feucht glänzend.

Bezeichnung des isolierten C. renale-Stammes: N 2

Niere Nr. 6

Die Kapsel läßt sich stellenweise von der Nierenoberfläche

nur unter Substanzverlust lösen. Neben diffusen oberflächlichen Rötungen finden sich in der graubraunen Rindenschicht in mäßiger Zahl leicht über die Oberfläche ragende und radiär verlaufende, gelbliche Herdchen, die in einzelnen Renculi dichter gelagert sind. - In diesen Renculi ist die Markschicht von der Rindenschicht undeutlich abgesetzt und schmutzig rotbraun. Einige Papillen sind zundrig, andere geschwürig zerfallen. Die dazugehörigen Nierenkelche sind erweitert und enthalten eine schwach graurötliche Flüssigkeit, die entsprechend der Stärke der Papillenveränderungen schmutzig graue bis rötliche Flocken enthält. Die Nierenbeckenschleimhaut ist teils gerötet, teils hellbernsteinfarben.

Bei dieser Niere waren im Direktausstrich neben einzelnen gramnegativen Keimen in großer Zahl grampositive diphtheroide Stäbchen zu erkennen. Die Isolierung dieser Keime auf künstlichem Nährboden war jedoch wegen des starken Wachstums coliformer Kolonien nicht möglich.

Niere Nr. 25

Die Kapsel läßt sich stellenweise nur unter Substanzverlust von der Nierenoberfläche lösen. Die graubraune Rindenschicht zeigt neben einem sich über 3 Renculi erstreckenden hellgraubraun verfärbten Bezirk einzelne leicht über die Oberfläche ragende, radiär verlaufende, gelbliche Streifen. Die rotbraune Markschicht hebt sich gut von der Rindenschicht ab; ausgenommen sind die 3 obenbeschriebenen Renculi, in denen die Markschicht schmutzig graubraun verfärbt und von der Rindenschicht nur undeutlich abgesetzt ist. - Einige Papillen besitzen eine flachere Form; ihre Nierenkelche sind etwas erweitert und mit einer klaren Flüssigkeit angefüllt. Ein Nierenkelch ist ca. pflaumengroß und prall mit grünlich fluoreszierender Flüssigkeit gefüllt, die einige bis erbsengroße, schmutzig dunkelbraune und grünliche zähschleimige Flocken enthält. Die Schleimhaut dieser Nierenkelche ist rauh und gerötet; die übrige Nierenbeckenschleimhaut ist glatt, feuchtglänzend und hellbernsteinfarben.

Bezeichnung des isolierten C. renale-Stammes : N 3

Niere Nr. 26 und Niere Nr. 100

Die Kapsel läßt sich von der Nierenoberfläche in größeren Bezirken nur unter Substanzverlust lösen. Die Nierenrinde zeigt flächenhaft erhabene, hellgraubraune Bezirke mit unregelmäßiger Oberfläche. - In diesen Gebieten ist die sonst hellrotbraune Markschicht verwaschen rotbraun bis graubernsteinfarben und von der Rindenschicht nicht deutlich abgesetzt. Die dazugehörigen Papillen haben eine unregelmäßige Oberfläche, sind schmutzig grau verfärbt und zeigen feine rote Flecken; ihre Nierenkelche sind erweitert. Sie enthalten eine bernsteinfarbene, leicht trübe Flüssigkeit mit graubernsteinfarbenen, gallertigen bis käsigen Flocken. Die Schleimhaut dieser Kelche ist rauh und fleckig gerötet; die übrigen Teile der Nierenbeckenschleimhaut sind hellbernsteinfarben und weisen feinste bis stecknadelkopfgroße rote Herdchen sowie einen bernsteinfarbenen, abstreifbaren Schleimfilm auf. Der Harnleiter ist auf ca. Daumenstärke erweitert; seine Schleimhaut ist verdickt und gerötet.

Bezeichnung der isolierten C. renale-Stämme:
N 4 (Niere Nr. 26) und N 9 (Niere Nr. 100)

Niere Nr. 34

Bei dieser Niere ist der ursprüngliche Aufbau nicht mehr zu erkennen. Es liegt nur noch eine Kapsel vor, der außen Teile der Nierenrindenschicht anhaften; die Abgrenzung nach innen erfolgt durch eine pyogene Membran. Der Inhalt dieser Kapsel besteht aus einer schmutzig graugrünen Masse von schleimiger bis sahniger Beschaffenheit.

Bezeichnung des isolierten C. renale-Stammes: N 5

Niere Nr. 43

Die Kapsel läßt sich von großen Teilen der Nierenoberfläche nur unter Gewebsverlust lösen. Die graubraune Nierenrinde zeigt neben großen hellbraunen Bezirken, die gegenüber der übrigen Nierenoberfläche eingezogen erscheinen, linsengroße von dickem grauweißem Gewebe abgegrenzte Herde, die teilweise

beim Lösen der Kapsel aufreißen und aus denen sich ein zäher, grauer Brei entleert. - Die rotbraune Markschicht zeigt stellenweise eine verwaschene Farbe und ist in diesen Gebieten nur undeutlich von der Rindenschicht abgesetzt. Die zugehörigen Papillen besitzen eine unregelmäßige Oberfläche und eine schmutzig graue bis rötliche Farbe. - Im Nierenbecken befindet sich eine rötliche, zähschleimige Flüssigkeit mit grauen Flocken; die Schleimhaut ist rauh und stellenweise stark gerötet. Der Harnleiter ist auf ca. Daumenstärke erweitert, und seine grauweiße Schleimhaut ist mit einzelnen, feinen, roten Punkten durchsetzt.

Bezeichnung des isolierten C. renale-Stammes: N 6

Niere Nr. 44

Die Kapsel läßt sich ohne Substanzverlust von der Nierenoberfläche lösen. Die graubraune Rindenschicht zeigt an ihrer Oberfläche vereinzelt linsengroße Bläschen, die mit klarer seröser Flüssigkeit gefüllt sind. Die Rindenschicht ist von der rotbraunen Markschicht gut abgesetzt. Die bernsteinfarbenen Papillen besitzen eine glatte Oberfläche. Die rötlichgraue Harnleiterschleimhaut ist etwas rauh und mit einem dünnen gelblichen, abstreifbaren Schleimfilm belegt.

Bezeichnung des isolierten C. renale-Stammes: N 7

Niere Nr. 45

Die Kapsel läßt sich von der Nierenoberfläche ohne Substanzverlust lösen. Etwa ein Drittel der graubraunen Rindenschicht ist hellbraungraufarben und gegenüber der Oberfläche des übrigen Gewebes bis auf einzelne Inseln, die diese überragen, eingezogen. - Die braunrote Markschicht ist von der Rindenschicht gut abgesetzt. Die Papillen sind bernsteinfarben und besitzen eine glatte Oberfläche. Auf der etwas rauhen, hellbernsteinfarbenen Nierenbeckenschleimhaut befindet sich zäher, gelblich trüber, abstreifbarer Schleim.

Bezeichnung des isolierten C. renale-Stammes: N 8

Die Anzüchtung des C. renale auf künstlichen Nährböden gelang in 9 Fällen. Das Bakterium konnte bei der Niere Nr. 44 nur aus dem Harnleiter, bei der Niere Nr. 45 nur aus dem Nierenbecken isoliert werden. Dagegen wurde es bei den übrigen Nieren in allen untersuchten Organabschnitten nachgewiesen.

Bei den Nieren Nr. 25, 26, 34, 43 und 44 wurde das Bakterium allein, bei den übrigen Nieren in Mischkultur gefunden. Bei der Niere Nr. 2 wuchs es in gleicher Stärke mit Staphylokokken, bei der Niere Nr. 45 mit Streptokokken, Staphylokokken und coliformen Kolonien, während bei der Niere Nr. 4 das C. renale in ungleich stärkerem Verhältnis zu Staphylokokken und E. coli gefunden wurde.

2. Kulturelle und biochemische Untersuchungen des C. renale

Material und Methoden

Es wurden die aus den untersuchten Nieren isolierten Stämme N 1 bis N 9 und aus der Vagina klinisch gesunder Rinder isolierte Stämme V 1 bis V 14 untersucht. Die Vaginalstämme wurden vor etwa 3 bis 4 Jahren im hiesigen Institut isoliert. Sie lagen in lyophiler Form (Stabilisator 10 % Rinderserum) vor und wurden vor 2 Jahren aktiviert und durch 4 bis 6-wöchige Passagen auf Frischblutagarplatten erhalten. Die Nierenstämme N 1 bis N 8 wurden seit 1 bis 2 Jahren in der gleichen Weise auf Frischblutagarplatten aufbewahrt. Der Stamm N 9 wurde erst vor kurzem isoliert.

Zur Untersuchung der Kolonien im schiefen Licht nach HENRY wurde die Methode von HARTWIGK (24) übernommen. Als Nährböden dienten Dünngußagarplatten (5 ccm Agar auf eine Petrischale verteilt), auf deren Oberfläche vor der Beimpfung ein Tropfen steriles Rinderserum verteilt wurde. Die Beobachtung der Kolonien wurde nach 24 und 48-stündiger Bebrütung vorgenommen. Die Bildung der von LOVELL (34) beschriebenen "Halos" auf Agar, der zu 10 % entrahmte Milch enthält, wurde jeweils auf einer Normalguß- und einer Dünngußplatte (5 ccm auf einer Petrischale verteilt) geprüft.

Für die Untersuchungen des biochemischen Verhaltens gegenüber Kohlehydraten wurde Peptonwasser (pH 7,6) mit 5 % alkoholischer Bromthymolblaulösung als Indikator verwendet. In einigen Fällen wurde ein Tropfen steriles Rinderserum je Röhrchen zugegeben. Die Nährlösung wurde jeweils vor der Beimpfung 48 Stunden bei 37° C bebrütet, um ihre Keimfreiheit zu sichern. Die Röhrchen, welche nach der Beimpfung durch Farbumschlag eine Spaltung des Reaktionskörpers zeigten, wurden durch Anlegen einer Subkultur auf Blutagar auf das Vorhandensein von Fremdkeimen untersucht.

Der Katalasenachweis wurde mit beimpfter und 24 Stunden bebrüteter Trypsinbouillon durchgeführt, der eine frisch

zubereitete 3 %ige H_2O_2-Lösung zugegeben wurde. Das Freiwerden von Sauerstoff (Bläschenbildung) galt als positiv.

Die Ureaseaktivität wurde auf dem Harnstoffagar nach CHRISTENSEN (12), die Gelatinaseaktivität auf dem Gelatineagar nach CLARKE (13) geprüft.

Ergebnisse

Bereits bei der Anzüchtung des C. renale auf künstlichen Nährböden hatte es sich gezeigt, daß die Frischblutagarplatte am besten hierfür geeignet ist. Erstens wuchs der Keim auf diesem Medium schneller und kräftiger als auf gewöhnlichem Agar, und zweitens war die grauweiße Farbe der Kolonien deutlicher zu erkennen. Offenbar hemmte der Lackmusindikator das Wachstum auf der Drigalskiplatte. Vergleiche zwischen Subkulturen auf Blut- und Agarplatten ergaben keine Unterschiede. Durch Rindernierenextraktagar konnte keine Verbesserung des Wachstums erreicht werden.

Für eine nähere Beobachtung der Kolonieform wurde daher ausschließlich die Frischblutagarplatte gewählt.

Während nach 24-stündiger Bebrütung alle Kulturen lediglich an den dicht beimpften Stellen als feiner, feuchtglänzender, grauweißer Rasen in Erscheinung traten, fiel nach 48 Stunden bereits auf, daß die Kolonien einiger Kulturen dem Nährboden fest anhafteten oder in diesen eingesunken waren. Nach längerer Bebrütung wurde dieser Effekt deutlicher.

Die Kolonien, die an der Oberfläche des Agars wuchsen, wurden meist innerhalb von 3 Tagen so fest, daß sie sich - soweit sie mit dem Agar nur lose verbunden waren - ohne Beschädigung mit einer Öse vorsichtig verschieben ließen. Die anfangs runden, feuchtglänzenden Kolonien wurden allmählich flachkegelförmig. Die Oberfläche blieb glatt.

Die eingesunkenen Kolonien hafteten der Agarfläche fest an. Ihre Oberfläche war zunächst feuchtglänzend und glatt, zeigte aber nach längerer Bebrütung (4 - 6 Tage) eine grobe Fältelung,

die auf das Zentrum der Kolonie beschränkt bleiben konnte. Diese Fältelung trat nicht regelmäßig auf.

Während alle Nierenstämme nur Kolonieformen zeigten, die auf der Oberfläche wuchsen und dem Nährboden lose anhafteten, verhielten sich die Vaginalstämme unterschiedlich. Die Kolonien der Stämme V 2, V 6, V 7, V 8, V 9, V 10, V 11, V 12 und V 14 entsprachen denen der Nierenstämme. Stamm V 13 zeigte nur Kolonieformen, die dem Agar fest anhafteten, jedoch auf der Oberfläche wuchsen. Die Stämme V 1, V 3, V 4 und V 5 zeigten 2 Kolonieformen: einen oberflächlich wachsenden, mit dem Agar lose verbunden, und einen eingesunkenen Typ. Letzterer wurde als e-, der andere als g-Form bezeichnet.

Diese 2 Kolonievarianten ließen sich auf Subkulturen getrennt konstant erhalten, jedoch konnten nach mehreren Subkulturen vereinzelt Kolonien der anderen Wuchsformen auftreten, so daß es notwendig war, bei diesen Stämmen für jede Untersuchung erneut von einer Einzelkolonie auszugehen.

Die e-Variante konnte auch wieder verlorengehen, wie dies bei Stamm V 9 der Fall war, oder es bildeten sich bei einem anderen Stamm (V 1), der vorher nur die g-Form zeigte, auch eingesunkene Kolonien. Beide Stämme, wie alle anderen auch, sind auf Blutagarplatten aufbewahrt und in 4 bis 6-wöchigen Intervallen überimpft worden.

Unter HENRY'scher Beleuchtung verhielten sich alle Stämme und alle Kolonieformen gleich: Die Einzelkolonie erschien sternförmig, goldgelb bis kupferfarben mit grober Textur.

Auf Milchagar wuchsen die Keime in kräftigen, cremefarbenen Kolonien. Die Aufhellungszonen waren bei den einzelnen Stämmen unterschiedlich ausgeprägt. Auf der Normalgußplatte war der Effekt bei den Stämmen N 2, N 3, N 8 und N 9 deutlich ausgeprägt, bei den übrigen undeutlich und bei Stamm V 9 nicht zu erkennen. Auf der Dünngußplatte zeigten dagegen alle Stämme deutliche "Halos".

Die Bouillon zeigte nach 48 Stunden einen dünnen körnig-flockigen Bodensatz, und die darüberstehende Flüssigkeit blieb bei allen Stämmen klar. Oft konnte eine feine Kahmhaut beobachtet werden, die aber bald absank.

Die Stämme bewirkten auf Frischblutagar keine Haemolyse, waren gelatinase-negativ und katalase-positiv. Lackmusmilch wurde alkalisch, und es trat eine langsame Peptonisierung ein, ohne daß eine Gerinnung oder Farbreduktion beobachtet wurde. Diese Reaktion war erst nach 10 bis 14 Tagen abgeschlossen. In Bromkresolpurpurmilch trat die Reaktion schneller ein. Die Ureaseaktivität war so heftig, daß die Spaltung des Harnstoffs im Nährboden bereits nach 8 Stunden durch Farbumschlag erkennbar war. Nitrate wurden nicht zu Nitriten reduziert.

Die Ergebnisse bei der Vergärung von Kohlehydraten waren davon abhängig, ob dem Nährmedium Serum zugegeben wurde oder nicht. Während ohne Serumzusatz von allen Stämmen innerhalb von 48 Stunden nur Glucose, von den meisten innerhalb von 3 bis 4 Tagen Xylose und vereinzelt nach 6 bis 8 Tagen Fructose und Mannose vergoren wurde, griffen bei Serumzusatz außerdem fast alle Stämme innerhalb von 2 bis 3 Tagen Maltose und eine größere Zahl nach 3 bis 7 Tagen Mannose und Fructose an. Bei Glucose und Xylose verkürzte sich die Reaktionszeit bei Serumzusatz um etwa 24 Stunden. Die e- und g-Formen unterschieden sich nicht in ihrem biochemischen Verhalten.

Die Tabelle I gibt einen Überblick über das Verhalten der Nieren- und Vaginastämme gegenüber verschiedenen Kohlehydraten in Nährlösungen mit und ohne Serumzusatz.

T a b e l l e I

Vergärung von Kohlehydraten in Peptonwasser mit und ohne Rinderserum (10 %)

	9 Nierenstämme		14 Vaginastämme	
	ohne Serum	mit Serum	ohne Serum	mit Serum
Fructose	1	6	1	8
Glucose	9	9	14	14
Galactose	0	0	0	0
Lactose	0	0	0	0
Maltose	0	9	2	13
Mannit	0	0	0	0
Mannose	0	6	1	6
Salicin	0	0	0	0
Xylose	8	9	11	14

3. Infektionsversuche an mit und ohne Cortison behandelten Mäusen

Material und Methoden

48-stündige Kulturen auf Blutagarplatten wurden mit einer Öse abgenommen und in steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die Keimkonzentration der so erhaltenen Bakteriensuspension wurde durch Zählung in der Thoma-Kammer bestimmt und anschließend auf die gewünschte Dichte eingestellt. Die Bakteriensuspensionen wurden in einer Flüssigkeitsmenge von 0,5 ml den Mäusen in die Schwanzvene appliziert. In allen Versuchen wurde nur eine einmalige Injektion mit Bakterien vorgenommen. Als Versuchstiere dienten männliche und weibliche weiße Mäuse, deren Gewicht zwischen 18 und 24 g schwankte. Ausnahmsweise wurden in den Versuchen Nr. 17a bis 20b bis 31 g schwere Mäuse verwendet.

Als Cortison diente das Präparat Cortison "Ciba", ein 17-Oxy-11-dehydrocorticosteron-acetat von der Ciba Aktiengesellschaft, Wehr/Baden. Das Hormon wurde s.c. appliziert.

Die Versuchsdauer betrug 10, 14 und 30 Tage. Soweit die Tiere den Versuch überlebten, wurden sie nach Ablauf der Versuchszeit getötet. Unter sterilen Bedingungen wurden die Mäuse zerlegt, Nieren, Leber, Milz und Herzblut zwecks kultureller Untersuchung auf Frischblutagarplatten ausgestrichen. Als positiv wurden Tiere angesehen, die Nierenbeckenveränderungen zeigten und aus denen das C. renale isoliert werden konnte.

In den ersten Versuchen (Nr. 1 bis 16) wurden die isolierten Keime auf ihr mikroskopisches Bild, ihr kulturelles Verhalten auf Blutagar, ihre Ureaseaktivität, ihr Vergärungsvermögen gegenüber Glucose und Lactose und ihr Verhalten in Bromkresolpurpurmilch geprüft. Dagegen beschränkte sich die Diagnose in den übrigen Versuchen auf die morphologischen und kulturellen Eigentümlichkeiten und die Ureaseaktivität.

a) Infektionsversuche

Zunächst war festzustellen, welche Bakterienstämme für ein Angehen der Infektion erforderlich waren. Das zweite Versuchsziel war, in Erfahrung zu bringen, ob durch Cortison eine Steigerung des Infektionserfolges erzielt werden konnte. Dabei sollte zugleich die optimale Cortisonmenge festgestellt werden.

Nach LOVELL (34, 35) bot die intravenöse Impfung die einzige Möglichkeit, Mäuse mit C. renale zu infizieren. Er verwendete eine Keimmenge von 20 Millionen. KUZDAS und Mitarbeiter (32) stellten fest, daß sich durch eine größere Keimzahl kein besseres Ergebnis erzielen ließ. Mit Rücksicht hierauf verimpfte ich nur zwei Keimmengen, und zwar 20 Millionen Keime und das 10 bis 20fache dieser Zahl.

In den Versuchen Nr. 1 bis 5 wurden die Stämme N 1, N 2 und N 9 an jeweils 4 bis 6 Tieren geprüft. Die Versuche liefen über 4 Wochen. Es konnte mit 20 Millionen Keimen keine Erkrankung erzeugt werden, während bei 10 bis 20facher Menge bei Stamm N 1 die Hälfte der Tiere und bei Stamm N 2 und N 9 je ein Tier infiziert wurden (Tabelle II).

Tabelle II

Infektionsversuche mit C. renale - ohne Cortison
Versuchsdauer: 30 Tage

Versuch Nr.	Zahl der Mäuse	Bakt. Stamm Nr.	Keimzahl in Mill.	gestorben			getötet		gesamt
				pos.	durchschnittliche Absterbezeit in Tagen	intercurrent	pos.	neg.	pos.
1	4	N 1	20,3			2		2	
2	6	N 1	260	3	14			3	3
3	6	N 2	425			3	1	2	1
4	4	N 9	21,8					4	
5	4	N 9	218	1	18			3	1

Nach der Literatur können unter Cortisonwirkung latente und chronische Infektionen in akute übergehen und sogar saprophytäre Keime pathogen werden. Es handelte sich dabei mehr oder weniger um Allgemeinerkrankungen. Dagegen fand sich kein Hinweis über die Wirkung des Hormons auf isolierte Organprozesse, wie sie eine Pyelonephritis darstellt. Die in diesen Arbeiten verwendeten Cortisondosen konnten daher nur als Anhaltspunkt für meine Versuche gewertet werden.

Die Versuche erfolgten in zwei Stufen, wobei zunächst einmalige und später mehrmalige Cortisongaben angewendet wurden.

In den Versuchen Nr. 6 bis 9 (Tabelle III) wurden simultan mit der Infektion einmalige Mengen von 0,3 mg, 1 mg und 2,5 mg Cortison verabfolgt. Die Keimmengen schwankten zwischen 254 und 425 Millionen. Es wurden die Bakterienstämme N 1 und N 2 verwendet. Die Versuchsdauer betrug 4 Wochen.

Gegenüber den Versuchen ohne Cortison war ein deutlicher Anstieg des Infektionserfolges festzustellen, dagegen zeigte sich kein erheblicher Unterschied in der Wirkung der einzelnen Cortisondosen.

Die Ergebnisse bei mehrmaliger Cortisongabe - Versuche Nr. 10 bis 16 - sind in der Tabelle IV zusammengefaßt. Es wurde der Bakterienstamm N 1 verwendet. Die Versuche liefen ebenfalls über 4 Wochen. 4 Mäuse wurden für jeden Versuch verwendet.

Um festzustellen, ob unter Cortisonwirkung eine Erniedrigung der Keimzahl möglich ist, ohne dabei den Infektionserfolg zu vermindern, wurde neben der Keimmenge von 260 Millionen die Menge von 20 Millionen geprüft, die sich in den Versuchen Nr. 1 und 4 als wirkungslos erwiesen hatte. Das Ergebnis zeigt, daß bei 20 Millionen Keimen eine Erkrankung entweder gar nicht (Versuch Nr. 10) eintrat oder das Ergebnis schlechter war (Versuch Nr. 12, 15) als bei einer 10fachen Keimzahl.

Sowohl die tägliche Gabe von 0,3 mg Cortison und 1 mg jeden dritten Tag - beginnend mit dem Tag der Infektion - als auch die zweimalige Gabe von 1 mg - simultan mit der Infektion

Tabelle III Infektionsversuche mit C. renale - einmalige Cortisongabe am Tag der Infektion

Versuch Nr.	Zahl d. Mäuse	Bakterienstamm Nr.	Keimzahl in Mill.	Cortison in mg	gestorben			getötet nach 30 Tagen		gesamt
					pos.	durchschnittliche Absterbezeit in Tagen	inter-current	pos.	neg.	pos.
6	4	N 2	425	0,3	2	23	1		1	2
7	5	N 2	340	1,0	2	16		1	2	3
8	4	N 1	254	1,0	2	21			2	2
9	4	N 2	340	2,5	3	21	1			3

Tabelle IV Infektionsversuche mit C. renale - mehrmalige Cortisongabe

Die erste Gabe erfolgte am Tag der Infektion - je Versuch 4 Tiere - Bakterienstamm Nr. N 1

Versuch Nr.	Keimzahl in Mill.	Cortison	gestorben			getötet nach 30 Tagen		gesamt
			pos.	durchschnittliche Absterbezeit in Tagen	inter-current	pos.	neg.	pos.
10	20,3	am 1.u.6.Tag je 1,0 mg			1		3	
11	260		4	8				4
12	20,3	jeden 3.Tag 1,0 mg	2	17	1		1	2
13	260		4	10				4
14	260	jeden 2.Tag 0,3 mg	3	14			1	3
15	20,3	jeden Tag 0,3 mg	1	16	1		2	1
16	203		3	8	1			3

und 6 Tage danach - führte bei allen Versuchstieren zum Tode mit dem Bild einer Pyelitis.

In dem Versuch Nr. 16 - tägliche Gabe von 0,3 mg Cortison - zeigten 2 Tiere Rindenveränderungen in Form von unregelmäßig begrenzten, hellbraunen Bezirken. Diese Veränderungen wurden als nicht typisch für das C. renale angesehen.

Die Gabe von 1 mg Cortison simultan mit der Infektion der Tiere und eine weitere Verabreichung von 1 mg Cortison 6 Tage später (Versuch Nr. 11) wurde deswegen gewählt, weil nach LOVELL (34) und LOVELL und COTCHIN (35) ungefähr am 7. Tage nach der Infektion die Bakterienkonzentration in den Nieren am größten ist und von diesem Zeitpunkt ab entweder die Infektion zur Haftung kommt oder die Keime wieder eliminiert werden. Es schien günstig, den Infektionsablauf zu diesem Zeitpunkt durch eine zweite Applikation von Cortison zu beeinflussen. Bei dieser Versuchsanordnung (Versuch Nr. 11) starben alle 4 Tiere innerhalb 6 bis 9 Tagen p.i. Außer Papillenveränderungen - in 2 Fällen war außerdem das Nierenbecken vorgewölbt - wurden keine Organveränderungen festgestellt. Der Nachweis des C. renale gelang nur aus den Nieren, die übrigen Organe waren bakteriologisch negativ.

Der gleiche Infektions- und Applikationsmodus wurde bei den Versuchen Nr. 17b bis 20b zugrunde gelegt, wobei in den Parallelversuchen Nr. 17a bis 20a gleiche Zahlen von Mäusen ohne Cortison infiziert wurden. Die aus Nieren isolierten Bakterienstämme N 3, N 2 und N 7 und der aus der Scheide isolierte Stamm V 3 g dienten als Infektionsmaterial. Da in einem früheren Versuch (Nr. 14) die Niere einer nach 4 Wochen getöteten Maus eine Deformation der Papille zeigte, die auf Grund ihres makroskopischen Bildes auf eine ausgeheilte Papillitis schließen ließ, wurden diese Versuche bereits nach 14 Tagen abgeschlossen, um auch Krankheitsprozesse zu erfassen, die nach 4 Wochen wieder ausgeheilt sein konnten.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihen sind mit Vorsicht zu bewerten, da das Gewicht der Tiere teilweise sehr hoch war

(bis 31 g) und einige Mäuse Anzeichen einer Ektromelie-erkrankung aufwiesen.

Tabelle V

Infektionsversuche mit C. renale - mit und ohne Cortison
Cortisondosierung: 1 mg simultan mit der Infektion und 1 mg 6 Tage danach
Je Versuch 6 Mäuse mit 300 Mill. Keimen infiziert.

Versuch Nr.	Bakt. Stamm Nr.	gestorben			getötet nach 14 Tagen		gesamt
		pos.	durchschnittliche Absterbezeit in Tagen	intercurrent	pos.	neg.	pos.
ohne Cortison							
17a	N 3			3	3		3
18a	N 2				6		6
19a	N 7	1	14		4	1	5
20a	V 3g			3	1	2	1
mit Cortison							
17b	N 3	4	12	1	1		5
18b	N 2	2	8	3	1		3
19b	N 7			3	3		3
20b	V 3g			4		2	

Aus der Tabelle V ist zu ersehen, daß das mit dem Stamm N 1 im vorhergehenden Versuch erzielte günstige Ergebnis sich mit den Stämmen N 3, N 2, N 7 und V 3g bei gleicher Versuchsanordnung nicht reproduzieren ließ. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Cortison-behandelten Tieren und den unbehandelten bestand nicht. Lediglich in den Versuchen Nr. 17b und 18b traten gegenüber 17a und 18a vor Ablauf der Versuchszeit einige positive Todesfälle auf. - Die Tatsache, daß das verwendete Tiermaterial nicht einwandfrei war, zeigte sich in der hohen Zahl der intercurrenten Todesfälle, die besonders bei den mit Cortison gespritzten Tieren auftraten.

In den weiteren Untersuchungen (Tabelle VI) wurde versucht, durch Änderung der Cortisondosierung zu einem Ergebnis zu gelangen, das demjenigen im Versuch Nr. 11 entsprach. Zum Vergleich wurde in einem besonderen Versuch (Nr. 25) die in Versuch Nr. 11 verwendete Cortisondosierung übernommen. 4 Tiere wurden zur Kontrolle nicht mit Cortison (Versuch Nr. 28) behandelt. Alle Tiere erhielten 300 Millionen Keime des Bakterienstammes N 3. Die überlebenden Tiere wurden nach 10 Tagen getötet.

Das in Versuch Nr. 11 erzielte günstige Ergebnis konnte nicht erreicht werden. - Von den 4 nicht mit Cortison behandelten Tieren zeigte nur eine getötete Maus bei der Sektion eine geringgradige Papillenaffektion der linken Niere, während in Versuch Nr. 25 bei 2 Tieren Papillenveränderungen beobachtet wurden.

Bei einmaliger Gabe von 2,5 mg Cortison 6 Tage nach der Infektion (Versuch Nr. 27) und bei zweimaliger Gabe von je 1 mg 2 Tage vor und 4 Tage nach der Infektion (Versuch Nr. 23) zeigte jeweils ein Tier keine Veränderungen. In den Versuchen Nr. 22, 24 und 26 traten neben den Nierenbeckenveränderungen vereinzelt unspezifische Reaktionen auf in Form von Nierenrinden- und Leberveränderungen, oder es konnte das C. renale aus der makroskopisch unveränderten Leber isoliert werden. Die Isolierung des C. renale aus makroskopisch unveränderten Lebern ließ erwarten, daß bei Übernahme dieser Versuchsanordnung für weitere Untersuchungen bei den hierbei verwendeten Tieren häufig Leberveränderungen auftreten würden.

In Versuch Nr. 21 zeigten die Mäuse deutliche Papillenaffektionen, und bei einem Tier war außerdem das Nierenbecken vorgewölbt. Die anderen Organe waren weder verändert, noch konnte aus ihnen das C. renale isoliert werden. Diese Versuchsanordnung schien am günstigsten zu sein und wurde daher für den Vergleich zwischen den Nieren- und Scheidenstämmen übernommen.

Tabelle VI

Infektionsversuche mit C. renale und Cortison
Je Versuch 4 Mäuse mit 300 Mill. Keimen des Bakterienstammes Nr. N 3 infiziert.

Versuch Nr.	Cortison	gestorben			getötet nach 10 Tagen		gesamt
		pos.	durchschnittliche Absterbezeit in Tagen	inter-current	pos.	neg.	pos.
21	48 und 24 Std.vor der Infektion je 1 mg	1	6	1	2		3
22	48 und 24 Std.vor der Infektion je 2,5 mg	2	5	1	1		3
23	1 mg 2 Tage vor und 1 mg 4 Tage nach der Infektion				3	1	3
24	2,5 mg 2 Tage vor und 2,5 mg 4 Tage nach der Infektion	1	8	1	2		3
25	1 mg simultan mit der Infektion und 1 mg 6 Tage danach				2	2	2
26	2,5 mg simultan mit der Infektion und 2,5 mg 6 Tage danach	2	9		2		4
27	2,5 mg 6 Tage nach der Infektion				3	1	3
28	ohne Cortison				1	3	1

b) Die Organveränderungen bei der experimentellen Infektion von Mäusen mit dem C. renale

Die durch das C. renale hervorgerufenen Veränderungen bei weißen Mäusen waren unter gewöhnlichen Versuchsbedingungen auf den urogenen Apparat beschränkt. Neben einer gelegentlich auftretenden Cystitis wurde regelmäßig eine Pyelitis beobachtet. Ausnahmsweise war auch die Nierenrinde in den Prozeß mit einbezogen.

Die Nierenveränderungen wurden in allen Stadien angetroffen, angefangen von geringgradiger Papillenaffektion bis zur Pyonephrose.

Die Papillenaffektionen traten als grauweiße streifige oder runde Herde von unterschiedlicher Größe in Erscheinung (Abb. 1). Es konnte auch die ganze Papille grauweiß verfärbt, brüchig oder bereits zerfallen sein. In diesem Fall war der Prozeß meist schon an der unverletzten Niere durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Erweiterung des Beckens zu erkennen (Abb. 2). Die Schleimhaut des Nierenbeckens war verdickt und grauweiß, der Inhalt meist schleimig, von schmutzig grauer Farbe und enthielt entsprechend den Papillenveränderungen nekrotische Bestandteile.

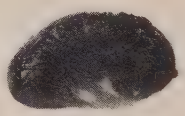

Abb. 1 Nekrosen beiderseits der Papillenbasis (Nierenquerschnitt)

Abb. 2 linke Niere: Becken erweitert; rechte Niere: unverändert

Die Veränderungen waren oft nicht bei beiden Nieren eines Tieres gleich stark ausgeprägt.

In einigen Fällen konnten sie nur bei einer Niere festgestellt werden. Zum Beispiel war bei zwei Tieren, die erst nach 4 Wochen getötet wurden, jeweils eine Niere unverändert, während die andere durch Vorwölbung des Nierenbeckens im Umfang verdoppelt war und von dem eigentlichen Nierengewebe nur noch eine dünne Rindenschicht festgestellt werden konnte.

Die Rindenveränderungen erschienen als unregelmäßig begrenzte, hellbraun verfärbte Bezirke. Sie wurden bis auf wenige Ausnahmen nur bei Mäusen beobachtet, die mit großen Cortisondosen behandelt wurden.

Bei starker Cortisonwirkung traten in den Versuchen Nr. 22 und 26 Leberveränderungen auf. Es waren unregelmäßig begrenzte, grauweiße, bis erbsengroße Herde, die nicht über die Leberoberfläche hervorragten. Aus diesen Herden konnte das C. renale isoliert werden, im Organquetschpräparat waren massenhaft grampositive diphtheroide Stäbchen zu erkennen.

Es wurde je eine Niere aus Versuch Nr. 7, 16, 17a und 18a am Institut für Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin histologisch untersucht. Die Niere aus Versuch Nr. 7 (einmalige Cortisongabe von 1 mg) zeigte eine Vorwölbung des Nierenbeckens und die aus Versuch Nr. 17a (ohne Cortison) leichte Papillenaffektionen. Bei denjenigen aus Versuch Nr. 16 (täglich 0,3 mg Cortison) und 18a (ohne Cortison) waren makroskopisch Rindenveränderungen zu erkennen.

Die histologische Untersuchung ergab an den Papillen nekrotische Herde, in denen Bakterienhaufen gefunden wurden. Die Nierenbeckenschleimhaut war nekrotisch und überwiegend leukozytär demarkiert. In der Rinden- und Markschicht waren lediglich einzelne Tubuli nekrotisch zerfallen, und in einzelnen Harnkanälchen traten kleinere Bakterienhaufen auf. Die Nieren aus Versuch Nr. 18a und 16 unterschieden sich deutlich in der Art ihrer Rindenveränderungen. Während bei Nr. 18a eine überwiegend histiozytäre Reaktion des Bindegewebes vorhanden war, handelte es sich bei der Niere Nr. 16 um rein nekrotische Prozesse.

Eine makroskopisch erkennbare Cystitis wurde verhältnismäßig selten beobachtet; sie zeigte sich in unterschiedlich ausgedehnter, kräftiger Rötung der Schleimhaut. Dagegen fand sich im Blaseninhalt oft Eiter in Form eines grauweißen vom Harn deutlich abgesetzten schleimig-breiigen Sedimentes.

In der Tabelle VII ist ein Überblick über die Häufigkeit der Organveränderungen bei der experimentellen Infektion von Mäusen mit C. renale auf Grund der Versuche Nr. 1 bis 28 gegeben. In der ersten senkrechten Spalte sind die Nummern der Versuche, in der zweiten die in diesen Versuchen positiv reagierenden Tiere, in der dritten die Mäuse, deren Nieren Papillenaffektionen, und in der vierten diejenigen, die zusätzlich eine Erweiterung des Nierenbeckens zeigten, aufgeführt. In der fünften Spalte ist die Zahl der Tiere angegeben, die eine Cystitis zeigten, in der sechsten sind die Nierenrinden- und in der siebenten die Leberveränderungen verzeichnet. In der achten und letzten Spalte werden die Tiere genannt, aus deren makroskopisch unveränderten Lebern das C. renale reisoliert werden konnte.

Wie aus Tabelle VII hervorgeht, waren in allen positiven Fällen Nierenveränderungen mit Papillenaffektionen vorhanden. Bei einer Zahl von Tieren war der Krankheitsprozeß so fortgeschritten, daß er zu einer Erweiterung und Vorwölbung des Nierenbeckens geführt hatte. In 6 Fällen konnte eine Cystitis makroskopisch festgestellt werden. Sie trat bei Tieren auf, die mit relativ niedrigen Cortisondosen behandelt waren. Bei 58 positiven Tieren, die kein Cortison oder nur geringe Mengen erhalten hatten, traten nur in 3 Fällen (Versuch Nr. 5, 18a und 9) Nierenrindenveränderungen auf. Dagegen wurden unter starker Cortisonwirkung in den Versuchen Nr. 16, 22, 24 und 26 bei 13 positiven Tieren 4mal Rindenveränderungen, 2mal Leberveränderungen beobachtet und 3mal das C. renale aus der makroskopisch unveränderten Leber isoliert.

Tabelle VII

Häufigkeit der Organveränderungen bei experimenteller Infektion mit C. renale

Nr.der Versuche	Zahl der pos.Tiere	Papillen-affektionen	Nierenbecken vorgewölbt	Cystitis	Rinden-veränderungen	Leber-veränderungen	Nachweis des C.renale aus der unveränderten Leber
2,11,12,14,21	15	15	8				
3,7	5	5	5				
17,18b,19,20b	20	20	1				
6,8,13	8	8	6	6			
5,9,18a	10	10	5		3		
16,22,24,26	13	13	3		4	2	3

c) Vergleich zwischen aus der Niere und aus der Scheide isolierten Stämmen im Tierversuch

Die Mäuse erhielten 48 und 24 Stunden vor der Infektion je 1 mg Cortison subkutan. Die Bakterien wurden in einer Menge von 300 Millionen Keimen intravenös gegeben. Die Versuchsdauer betrug 10 Tage. Es wurden die Nierenstämme N 4, N 5, N 6, N 8, N 9 und die Vaginastämme V 1g, V 1e, V 8, V 10 und V 14 verwendet. Für jeden Versuch dienten 6 Mäuse. Die Zahl der intercurrenten Todesfälle hielt sich in Grenzen.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle VIII zusammengefaßt. Die unterschiedlich ausgeprägten Nierenveränderungen wurden durch eine Gradunterteilung grob unterschieden.

Grad I: Hier ist die Zahl der nach Ablauf des Versuches getöteten Mäuse angegeben, deren Nieren keine makroskopisch erkennbaren Veränderungen zeigten, aus denen jedoch das C. renale reisoliert werden konnte. Diese Tiere werden in der Tabelle als negativ gewertet.

Grad II: Hier sind die Tiere aufgeführt, deren Nieren makroskopisch feststellbare, feine Papillenaffektionen zeigten.

Grad III: In dieser Gruppe werden die Mäuse mit deutlichen Papillenveränderungen zusammengefaßt.

Grad IV: Dieser Grad bezeichnet die stark veränderten Nieren, deren Becken erweitert und deutlich vorgewölbt waren.

Es ist festzustellen, daß alle Stämme zumindest bei einem Teil der infizierten Tiere Nierenveränderungen hervorriefen. Bei einzelnen Stämmen kam es zu einer großen Zahl von Erkrankungen, und zwar sowohl bei den Nierenstämmen (N 4 und N 9) als auch bei den Scheidenstämmen (V 1e und V 14). Bei allen Stämmen trat hervor, daß die Stärke der Nierenaffektionen bei den einzelnen Mäusen unterschiedlich ausgeprägt war. Aus dem Ergebnis kann geschlossen werden, daß die bei Rindern in der Vagina vor-

Tabelle VIII Vergleich zwischen den Nieren- und den Scheidenstämmen im Tierversuch

Jedes Tier erhielt 300 Mill. Keime und 48 und 24 Std. vor der Infektion je 1 mg Cortison.
Je Versuch 6 Tiere.

Versuch Nr.	Bakterienstamm Nr.	gestorben			getötet nach 10 Tagen		gesamt	Stärke der Nierenveränderungen in Graden			
		pos.	durchschnittliche Absterbezeit in Tagen	intercurrent	pos.	neg.	pos.	I	II	III	IV
29	N 6			2	2	2	2		2		
30	N 4	3	9	1	2		5			5	
31	N 8			1	4	1	4		2	2	
32	N 9				6		6		3	3	
33	N 5			1	4	1	4	1	1	2	1
34	V 1 g			3	2	1	2	1	1		1
	V 1 e	1	8	1	4		5		2	2	1
35	V 14	3	7		3		6		1	4	1
36	V 8	2	7	1	2	1	4	1	1	2	1
37	V 10			1	3	2	3	1	3		

Erklärung:

Grad I: Nachweis des C. renale aus der makroskopisch unveränderten Niere von getöteten Mäusen (Tier wird als negativ bewertet!)
Grad II: feine Papillenveränderungen
Grad III: deutliche Papillenveränderung
Grad IV: starke Veränderungen; Nierenbecken ist vorgewölbt

kommenden C. renale-Stämme für Mäuse pathogen sind und sich in dieser Eigenschaft nicht von den aus pyelonephritiskranken Tieren isolierten Stämmen unterscheiden.

Bei einem Vaginastamm (V 1) wurden 2 Kolonievarianten im Mäuseversuch geprüft. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in der Pathogenität. Allerdings kam es in dem mit der Variante V lg durchgeführten Versuch zu einer hohen Zahl von intercurrenten Todesfällen.

Besprechung der Ergebnisse

Anlaß für die bakteriologische Untersuchung von Rindernieren auf das Vorhandensein von C. renale gab die Feststellung von BRATKE (11), daß dieser Keim häufig im Becken pathologisch-anatomisch unveränderter Rindernieren gefunden wurde. Dieses Ergebnis ist mit der Vorstellung, daß der Keim, wenn er in die Niere gelangt, pathogen wird, nicht in Einklang zu bringen.

Als natürliches Reservoir wurde bisher die Vagina des Rindes angesehen, von wo aus beim Hinzutreten praedisponierender Faktoren die Infektion stattfindet. Als solche Faktoren wurden vielfach Verletzungen oder entzündliche Veränderungen der Gebärmutter oder Vagina in Betracht gezogen. Über den Weg, auf dem das Bakterium von der Scheide aus zu der Niere gelangt, bestehen zwei Auffassungen. Die eine geht davon aus, daß der Keim die Niere retrograd über die Blase und den Harnleiter erreicht, während die andere den haematogenen Weg für wahrscheinlicher hält. In der Niere bestehen offenbar für das stark ureaseaktive Bakterium optimale Lebensbedingungen, die eine starke Vermehrung unter Schädigung des Nierengewebes zulassen.

Nach der Feststellung von BRATKE wäre das C. renale als ein Saprophyt des gesamten urogenen Apparates anzusehen. Es würde das Vordringen in die Niere nicht ohne weiteres zur Folge haben müssen, daß der Keim hier seine pathogenen Eigenschaften entwickelt, sondern es wäre anzunehmen, daß der Keim sich in der Niere ohne Alteration des Gewebes vermehren könnte.

Bei 100 untersuchten Rindernieren gelang es, in 10 Fällen das C. renale festzustellen. Bei den 10 Fällen handelte es sich 7mal um eitrige Pyelonephritiden, wie sie in der Literatur als typisch für C. renale-Nephritiden beschrieben worden sind. Bei einer Niere ließen sich nur in der Rinde entzündliche Veränderungen nachweisen, wobei makroskopische Veränderungen des Nierenbeckens fehlten, während bei einer anderen Niere neben Rindenveränderungen geringgradig ausgeprägte entzündliche

Erscheinungen an der Innenauskleidung des Nierenbeckens vorlagen. Bei einer dritten Niere schließlich waren an der Niere selbst keine Alterationen zu ermitteln, jedoch waren Erscheinungen einer katarrhalischen Ureteritis vorhanden. Das C. renale wurde in diesem Fall nur aus dem Ureter isoliert.

Den 10 positiven Fällen standen 90 negative gegenüber. 35 Nieren zeigten die verschiedensten pathologisch-anatomischen Befunde, während bei 55 Nieren jegliche Veränderungen fehlten. Von den 35 veränderten Nieren entfielen 4, von den 55 unveränderten 15 auf Kälber.

Meine Untersuchungsergebnisse bestätigten nicht die Befunde von BRATKE (11), wonach das C. renale auch in unveränderten Nieren vorkommt. Bei früheren Reihenuntersuchungen an Rindern verschiedener Abmelkbestände konnte im Institut festgestellt werden, daß das C. renale in einzelnen Beständen offenbar stationär ist, infolgedessen in Scheidentupferproben der Kühe relativ häufig anzutreffen ist, während es in anderen Beständen fehlte. Es scheint möglich zu sein, daß BRATKE's Untersuchungsmaterial zum Nachweis von C. renale günstiger war als mein Material und sich hierdurch die Diskrepanz der Untersuchungsergebnisse erklärt.

Auf die Feststellung bestimmter Merkmale der Kolonie von C. renale ist bei der Differenzierung bisher wenig Wert gelegt worden, obwohl einzelne Charakteristika der Kolonie geeignet sind, die Differenzierung zu erleichtern. Es werden in der Literatur glatte und gefaltete Kolonieformen beschrieben, die dem Nährboden fest oder lose anhaften. HÖFLICH (27) beobachtete bei zwei Stämmen 2 verschiedene Varianten. Die eine Variante wuchs in den Agar hinein, während die andere die Kolonien lediglich an der Oberfläche des Agars entstehen ließ.

Nach meinen Untersuchungen waren bei den meisten Stämmen grauweiße Kolonien mit glatter Oberfläche und rundlicher Form vorherrschend. Die Kolonien saßen dem Nährboden lose auf.

Bei fortgesetzter Bebrütung (nach 3 Tagen) kam es zu einer Festigung der Kolonie, so daß sie sich ohne Beschädigung mit der Öse im ganzen weiterschieben ließ. Bei einzelnen Vaginastämmen wurden 2 Kolonietypen festgestellt. Der eine Typ verhielt sich wie vorher beschrieben, der zweite hingegen war mit dem Nährboden fest verbunden, in diesen leicht eingesunken und zeigte eine nicht gleichmäßig ausgebildete Fältelung der Oberfläche.

Die von HARTWIGK (24) empfohlene mikroskopische Untersuchung mit dem HENRY'schen Beleuchtungseffekt bietet eine weitere Möglichkeit für die Differenzierung. Die Kolonien von C. renale erscheinen goldgelb bis kupferfarben und haben eine grobe Textur. Gleiche Merkmale wurden bei den Kolonien, die in den Agar eingesunken sind, beobachtet. Das C. pyogenes dagegen bildet kleine bläulich schimmernde Kolonien und ist allein schon durch diese Farbe von den C. renale-Kolonien zu unterscheiden.

Nach LOVELL (34) bilden sich bei der Züchtung des C. renale auf Milchagarplatten um die Kolonien Aufhellungszonen, sogenannte "Halos". Dieses Phänomen war in eigenen Untersuchungen nicht bei allen Stämmen in gleicher Stärke ausgeprägt, so daß es bei normaler Höhe des Nährbodens nicht immer festzustellen war. Bei Verwendung von Dünngußagarplatten (5 ccm Agar auf eine Petrischale verteilt) zeigten jedoch alle Stämme deutliche "Halos".

JONES und LITTLE (31) bezeichnen die Eigenschaft des C. renale, Lackmusmilch unter langsamer Peptonisierung und Reduktion und Gerinnung vom Boden des Röhrchens aus zu alkalisieren, als typisch. Auch in der Systematik von BERGEY (4) ist diese Eigenschaft für die Charakterisierung des Keimes zugrunde gelegt worden. In Übereinstimmung mit MERCHANT (39), MORSE (45) und LOVELL (34) wurde von mir festgestellt, daß das C. renale Lackmusmilch bei einer bis zu 10 Tagen ausgedehnten Bebrütung alkalisiert. Dabei bleibt die zunächst rötlichviolette, später blauviolette Farbe stets erhalten; es tritt also keine Entfärbung ein. Etwa vom dritten Tage ab kommt es zu einer

schwachen Aufhellung und einer wässrigen Beschaffenheit der Milch, ein Phänomen, das durch Peptonisierung des nicht zur Gerinnung gebrachten Milcheiweißes bedingt sein dürfte.

Als sehr typische und wichtige Eigenschaft ist die Ureaseaktivität zu erwähnen. Sie ist in der Systematik von BERGEY nicht berücksichtigt worden, obwohl sie geeignet ist, als trennendes Merkmal gegenüber dem C. pyogenes und anderen Keimen der Familie der Corynebacteriaceae zu dienen.

Nach von der Aa (1) soll das C. renale eine ß-Haemolyse hervorrufen. Das stimmt auf keinen Fall, denn der Keim ist ausgesprochen anhaemolytisch, wie von zahlreichen Autoren und auch in der Systematik von BERGEY angegeben worden ist.

Was die Fähigkeit anbetrifft, Kohlehydrate zu vergären, so bekommt man beim Studium der Literatur kein völlig einheitliches Bild. Es sind einander widersprechende Angaben zu finden. Sie dürften sich überwiegend dadurch erklären, daß die zu den biochemischen Prüfungen verwendeten Nährböden recht unterschiedlich waren. Ich kam bei meinen Untersuchungen bei gleichen Stämmen auch wiederholt zu verschiedenen Ergebnissen und konnte feststellen, daß selbst der Frischezustand der Nährlösungen von Bedeutung war. Als Grundsubstrat wurde Peptonwasser mit Bromthymolblau als Indikator verwendet. Einem Teil der Röhrchen wurde ein Tropfen eines sterilen Rinderserums zur Förderung des Wachstums zugegeben; die Bebrütung der beimpften und auf Reinheit der Kulturen laufend überprüften Röhrchen wurde bis zu 10 Tagen ausgedehnt.

Es wurde festgestellt, daß bei Serumzusatz die Spaltung des Reaktionskörpers (gekennzeichnet durch Farbumschlag des Indikators) schneller eintritt. Außerdem werden von einigen Stämmen einzelne Kohlehydrate zusätzlich vergoren. In Nährlösungen ohne Serumzusatz wurde von allen Stämmen nur Glucose vergoren; ein großer Teil spaltete Xylose und einige Fructose, Maltose und Mannose. Bei Serumzusatz wurde außer Glucose von allen Stämmen Xylose und von den meisten Maltose, Fructose und Mannose angegriffen.

Zur Prüfung der Pathogenität wurden 9 Nieren- und 5 Scheidenstämme ausgewählt. Während 4 Nierenstämme und 1 Scheidenstamm unter den verschiedensten Versuchsbedingungen geprüft wurden, unterlagen die übrigen Stämme gleichen Versuchsbedingungen.

In einem Vorversuch ohne Cortison zeigte sich, daß etwa 200 Millionen Keime in 0,5 ml Kulturflüssigkeit notwendig waren, um etwa bei einem Drittel der Mäuse ein Angehen der Infektion zu bewirken. 20 Mill./0,5 ml riefen bei 2 Versuchen mit je 4 Mäusen keine makroskopisch nachweisbaren Veränderungen an den Nieren hervor. LOVELL hat bei dieser Keimdosis bei einem Drittel der Mäuse Nierenveränderungen hervorrufen können, ein Ergebnis, das sich vielleicht bei Verwendung einer größeren Zahl von Mäusen auch in eigenen Versuchen hätte reproduzieren lassen.

Bei 200 Millionen Keimen je 0,5 ml konnten bei den positiven Tieren die von LOVELL und MORSE beschriebenen Erscheinungen einer eitrigen Pyelitis festgestellt werden. Die geringe Zahl der verwendeten Mäuse und die Zahl der intercurrent gestorbenen Tiere machten es aber leider unmöglich, Berechnungen über die Häufigkeit dieser Veränderungen durchzuführen. Doch ließ sich aus dem Ergebnis ersehen, daß nur ein Teil der infizierten Tiere erkrankte.

Bei einer einmaligen Applikation von Cortison in einer Menge von 1 bis 2,5 mg am Tag der Infektion mit 254 bis 425 Millionen Keimen je 0,5 ml nahm die Zahl der Mäuse mit Nierenveränderungen deutlich zu. Die Absterbezeit schwankte zwischen 16 bis 23 Tagen, wobei die Absterberate ungefähr die Hälfte der infizierten Tiere betrug. Alle diese Tiere zeigten eine eitrige Pyelitis. Oft kam es zu einer ausgeprägten Erweiterung des Nierenbeckens mit deutlicher Vorwölbung. Die Tötung überlebender Mäuse 30 Tage p.i. erbrachte nur eine geringe Erhöhung der Zahl der positiven Fälle.

Versuche mit mehrmaligen Cortisongaben in verschiedenen Dosen und Intervallen zeigten bei relativ geringen Zahlen von intercurrenten Verlusten hohe Absterberaten zwischen 7 bis 17

Tagen p.i. Als besonders günstig erwies sich eine zweimalige Cortisongabe von jeweils 1 mg am Tag der Infektion und 6 Tage danach. - Wieder zeigte es sich, daß 20 Millionen Keime nicht genügten, sondern 200 Millionen Keime zur Entstehung der Erkrankung erforderlich waren. Die überlebenden Tiere wurden am 30. Tag getötet und ließen makroskopisch in keinem Fall Nierenveränderungen erkennen.

Nur ein Nierenstamm war zu den Versuchen mit mehrmaliger Cortisongabe benutzt worden. Es war daher notwendig, vergleichend in einem Versuch mit und ohne Cortison bei gleicher Zahl von Keimen (300 Mill./0,5 ml) 3 weitere Nieren- und einen Scheidenstamm zu prüfen. Das Ergebnis war bedauerlicherweise durch größere Zahlen von intercurrenten Todesfällen belastet. Jedoch war auffallend, daß im Versuch ohne Cortison nur eine Maus bei einem Nierenstamm infolge einer Pyelitis starb und alle anderen positiven Mäuse diese Veränderungen erst nach Tötung 14 Tage p.i. erkennen ließen. - In diesen Versuchen riefen alle 3 Nierenstämme eine Erkrankung hervor, während bei dem Scheidenstamm nur in einem Fall Nierenveränderungen festgestellt wurden.

Die in diesen Versuchen verwendete Cortisondosierung erbrachte bei den Stämmen kein so günstiges Ergebnis, wie es bei dem vorher geprüften einzelnen Nierenstamm erzielt wurde. Die Ursache für dieses unterschiedliche Ergebnis wurde darin gesehen, daß die einzelnen Stämme eben doch Unterschiede in ihrer Pathogenität für Mäuse aufweisen. Um eine Cortisondosierung zu finden, die auch bei einem für Mäuse schwach pathogenen Stamm zu einem günstigen Versuchsergebnis führt, wurden an einem solchen Stamm weitere Versuche mit unterschiedlicher Cortisondosierung vorgenommen. Ein völlig befriedigendes Ergebnis konnte nicht erreicht werden. Aber in Versuchen mit Kontrollinfektionen von nicht mit Cortison behandelten Mäusen trat hervor, daß sich durch das Hormon eine Verbesserung der Versuchsergebnisse erzielen ließ.

Was die Lokalisation der Nierenveränderungen anbetrifft, so ist hervorzuheben, daß sich diese grundsätzlich auf das

Nierenbecken beschränken, jedoch vereinzelt Rindenveränderungen hinzutreten können.

Bei einem Vergleich zwischen Nieren- und Scheidenstämmen riefen alle Stämme Nierenbeckenveränderungen hervor, jedoch waren die Zahlen der Mäuse, die erkrankten, unterschiedlich. Bemerkenswert ist, daß bei einem Scheidenstamm alle 6 infizierten Mäuse eine Pyelitis aufwiesen und dieser Stamm sich in seiner Pathogenität nicht von einzelnen besonders pathogenen Nierenstämmen unterschied. Pathogenitätsschwankungen traten bei Vagina- und Nierenstämmen in gleicher Weise auf. Worauf sie zurückzuführen waren, blieb unklar. Es ließ sich lediglich feststellen, daß die Dauer der Züchtung oder Aufbewahrung in der Kultur keinen wesentlichen Einfluß hatte, da ein Nierenstamm unmittelbar nach der Reinzüchtung nicht pathogener als die älteren Stämme war.

Aus den Versuchsergebnissen ist zu entnehmen, daß es unter Nieren- und Vaginastämmen für die Maus stärker und weniger pathogene Stämme des C. renale gibt. Aus dem Mäuseversuch ergibt sich daher keine schlüssige Antwort auf die Frage, warum das C. renale einerseits saprophytär in der Scheide und nach BRATKE (11) sogar in der Niere angetroffen wird, andererseits aber in den Nieren eitrige Entzündungsprozesse hervorrufen kann.

Zusammenfassung

1. Bei 100 untersuchten Rindernieren wurden in 10 Fällen mit pathologisch-anatomischen Veränderungen das C. renale isoliert. In pathologisch unveränderten Nieren konnte das Bakterium nicht ermittelt werden.

2. Bei einzelnen Stämmen des C. renale wurden zwei Kolonievarianten festgestellt. Ein auf der Oberfläche des Nährbodens wachsender Typ, der mit dem Agar nur lose verbunden war und eine glatte Oberfläche besaß, war vorherrschend. Daneben kam ein Typ vor, dessen Kolonie mit dem Agar fest verbunden, in diesen leicht eingesunken war und eine nicht immer gleichmäßig ausgebildete Fältelung der Oberfläche zeigte.

3. Folgende Eigenschaften können als typisch für das C. renale bezeichnet werden:

   a) Im schiefen Licht nach HENRY zeigten die Kolonien eine goldgelbe bis kupferbraune Farbe und eine grobe Textur.

   b) Auf Dünngußmilchagarplatten bildeten sich um die Kolonien Aufhellungszonen ("Halos").

   c) In Lackmus- und Bromkresolpurpurmilch kam es zu einer Alkalisierung ohne Gerinnung oder Farbreduktion.

   d) Auf der Frischblutagarplatte trat keine Haemolyse in Erscheinung.

   e) Der Keim war katalase- und ureasepositiv, dagegen gelatinasenegativ; Nitrate wurden nicht zu Nitriten reduziert.

   f) Von den Kohlehydraten wurde regelmäßig nur Glucose vergoren; Fructose, Maltose, Mannose und Xylose wurden nicht von allen Stämmen angegriffen.

4. Die geprüften C. renale-Stämme zeigten im Mäuseversuch geringe Pathogenitätsunterschiede, und zwar sowohl bei den Nieren- als auch bei den Scheidenstämmen.

5. Durch Cortison konnte die Infektionsrate erhöht werden. Es kam bei den cortisonbehandelten Mäusen häufiger zu Nierenveränderungen als bei den nicht mit Cortison behandelten Tieren.

6. Für ein Angehen einer Infektion mit C. renale war bei intravenöser Applikation eine Keimmenge von 200 Millionen je Maus erforderlich. Die Absterbezeiten schwankten zwischen 7 und 24 Tagen. Ein Teil der Tiere erkrankte nur vorübergehend. Durch Töten der überlebenden Tiere nach 10 oder 14 Tagen erhöhte sich die Zahl der Fälle mit Nierenveränderungen. Diese Veränderungen beschränkten sich im wesentlichen auf das Nierenbecken, nur vereinzelt wurden Nierenrindenveränderungen beobachtet.

Literaturverzeichnis

1. Aa, R. von der, u. Ch. Müller — Ein Beitrag zur Differenzierung von Corynebakterien. Forschen und Wirken. Festschrift z.150-Jahr-Feier d.Humbold-Univ. zu Berlin Bd. 2, S. 687. Berlin: Dtsch. Verl. d. Wiss. 1960

2. Antopol, W. — Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone. Proc. Soc. Exper. Biol. 73, 1950, 262

3. Antopol, W., S. Glaubach u. H. Quittner — Experimental observations with massive doses of cortisone. Rheumatism 7, 1951, 187

4. Bergey, D.H. — Manual of determinative bacteriology. 7. Ed; Baltimore: Williams u. Wilkins 1957

5. Berlin, B.S. u.a. — The occurence of bacteriemia and death in cortisone treated mice. J. Laborat. Clin. Med. 40, 1952, 82

6. Bowen, S.Th., J.W. Gowen u. O.E. Tauber — Cortisone and mortality in mouse typhoid. I. Effect of hormone dosage and time of injection. Proc. Soc. Exper. Biol. 94, 1957, 477

7. Boyd, W.L. — Pyelonephritis in cattle. Cornell Vet. 8, 1918, 120

8. Boyd, W.L. — Pyelonephritis of cattle. Cornell Vet. 17, 1927, 45

9. Boyd, W.L. u. L.M. Bishop — Pyelonephritis of cattle and horse. J. Amer. Vet. Med. Ass. 90, 1937, 154

10. Brandenburg, H. — Über die Verwendbarkeit von Mäusen in der Tuberkulose-Diagnostik. Zbl. Bakt. Abt. I. Orig. 177, 1960, 72

11. Bratke, E. — Vorkommen und Bedeutung von Corynebacterium renale und pyogenes bei der künstlichen Besamung des Rindes. Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 65, 1952, 247

12. Christensen, W.B. — Urea decomposition as a means of differentiating Proteus and Paracolon cultures from each other and from Salmonella and Shigella types. J. Bact. 52, 1946, 461

13. Clarke, S.K.R. — Simplified plate method for detecting gelatine-liquefying bacteria J. Clin. Path. 6, 1953, 246

14. Dickel, H. — Unveröffentl. Arbeit aus d. Institut für Vet.-Hyg. d. Vet.-med. Fak. d. F.U. Berlin

15. Enderlen, E. — Primäre infektiöse Pyelo-Nephritis beim Rind Dtsch. Zschr. Tiermed. 17, 1891, 325

16. Ernst, W. — Über Pyelonephritis diphtherica bovis und die Pyelonephritisbacillen Zbl. Bakt. Abt. I. Orig. 39, 1905, 549 u. 40, 1906, 79

17. Feenstra, E.S., F. Thorp u. C.F. Clark — The isolation of diphtheroids from apparently normal cows North Amer. Vet. 27, 1946, 288

18. Feenstra, E.S., F. Thorp u. M.L. Gray — Pathogenicity of Corynebacterium renale for rabbits Amer. J. Vet. Res. 10, 1949, 12

19. Fischer, W. — Über das Vorkommen von Bacterium renale bovis in pathologisch anatomisch stark veränderten Nieren von Schlachtrindern München, Vet.-med. Diss. 1953

20. Foss, J.O. — Identification of Corynebacterium renalis from the kidney and bladder of a horse J. Amer. Vet. Med. Ass. 104, 1944, 27

21. Gledhill, A.W. u. R.J.W. Rees — A spontaneous enterococcal disease of mice and its enhancement by cortisone Brit. J. Exper. Path. 33, 1952, 183

22. Grund, S. — Persönl. Mitteilung

23. Hart, P.D.A.u. R.J.W. Rees — Enhancing effect of cortisone on tuberculosis in the mouse Lancet 259, 1950, 391

24. Hartwigk, H. — Die S-Form der Listeria monocytogenes im Vergleich zu Kolonien listeria-ähnlicher Keime Zbl. Bakt. Abt. I. Orig. 173, 1958, 568

25. Hartwigk, H. u. S. Grund — Atypische Corynebakterien beim Rind Zbl. Bakt. Abt. I. Orig. 179, 1960, 499

26. Höflich, C. — Die Pyelonephritis des Rindes Mhfte prakt. Tierhk. 2, 1891, 337

27. Höflich, C. — Beitrag zur Pyelonephritis bacillosa des Rindes
Wschr. Tierhk. 48, 1904, 405

28. Hutyra, F. u. J. Marek — Spezielle Pathologie und Therapie
10. Aufl. Bd. 2 S. 497
Jena: Verl. Fischer 1954

29. Jones, F.S. u. R.B. Little — Specific infectious cystitis and pyelonephritis of cows
J. Exper. Med. 42, 1925, 593

30. Jones, F.S. u. R.B. Little — The organism associated with specific infectious cystitis and pyelonephritis of cows
J. Exper. Med. 44, 1926, 11

31. Jones, F.S. u. R.B. Little — A contribution of the epidemiology of specific infectious cystitis and pyelonephritis of cows
J. Exper. Med. 51, 1930, 909

32. Kuzdas, C.D., E.V. Morse u. R.H. Ellis — A systhematic study of the pathogenicity of sixty-two strains of Corynebacterium renale for laboratory white mice
J. Bact. 62, 1951, 765

33. Long, D.A. — Relationship between susceptibility to corticosteroids and resistance to infection and response to chemotherapy
Antibiotica et Chemotherapia 7, 1960, 29

34. Lovell, R. — Studies on Corynebacterium renale
I.-A systhematic study of a number of strains
J. comp. Path. 56, 1946, 196

35. Lovell, R. u. E. Cotchin — Studies on Corynebacterium renale
II.-The experimental pathogenicity for mice
J. comp. Path. 56, 1946, 205

36. Lovell, R. u. E. Cotchin — Studies on Corynebacterium renale
IV.-Renal lesions in mice produced by other bacteria
J. comp. Path. 62, 1952, 245

37. Lovell, R. — Studies on Corynebacterium renale
V.-Some observations on a chemical extract
J. comp. Path. 66, 1956, 332

38. Lovell, R. u. D.G. Harvey — A preliminary study of ammonia production by Corynebacterium renale and some other pathogenic bacteria
J. Gen. Microbiol. 4, 1950, 493

39. Merchant, J.A. — A study of the Corynebacteria associated with diseases of domestic animals
J. Bact. 30, 1935, 95

40. Morse, E.V. — Bovine pyelonephritis
Cornell Vet. 38, 1948, 135

41. Morse, E.V. — The urease activity of certain pathogenic bacteria isolated from animal infections
Cornell Vet. 39, 1949, 78

42. Morse, E.V. — Criteria for the identification of Corynebacteria isolated from animals
Cornell Vet. 39, 1949, 266

43. Morse, E.V. — An ecological study of Corynebacterium renale
Cornell Vet. 40, 1950, 178

44. Morse, E.V. u. B.B. Morgan — The pathogenicity of seventeen strains of unidentified Corynebacteria for laboratory white mice
Cornell Vet. 41, 1951, 58

45. Morse, E.V. u. L. Wipf — Experimental pyelonephritis in mice, rabbits and cattle
Proc. Amer. Vet. Med. Ass. 88, 1951, 89
Zit. n.: Fischer (19)

46. Münker, W. u. I. Kleikamp — Untersuchungen über die Corynebakterien im Bullensperma
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 73, 1960, 151

47. Olafson, P. — Pyelonephritis in a dog due to Corynebacterium renalis
Cornell Vet. 20, 1930, 69

48. Rentchnick, P. — Les coticostéroides dans le traitment des maladies infectieuse
Antibiotica et Chemotherapia 7, 1960, 59

49. Ritzenthaler, M. — The pathology of bacillary pyelonephritis in cattle
J. comp. Path. 23, 1910, 33
Zit. n.: Lovell (30)

50. Robinson, H.J., Mason, R.C. u. A.L. Smith — Beneficial effects of cortisone on survival of rats infected with D. pneumoniae
Proc. Soc. Exper. Biol. 84, 1953, 312

51. Robinson, H.J. — Adrenal steroids and resistance to infection
Antibiotica et Chemotherapia 7, 1960, 199

52. Robson, J.H. u. K.A.H. Didcock — Action of cortisone on corneal tuberculosis studied with phase contrast microscope
Amer. Rev. Tbc 74, 1956, 1
Zit. n.: Wagner u. Lammers (57)

53. Smibert, R.M., H.H. De Volt u. J.E. Faber — A study of the bacterial flora of the respiratory system of normal chickens
Poultry Sci. 37, 1958, 159

54. Täubrich, F. — Die bakteriell bedingten Reinheitsgrade und das antibakterielle Prinzip in der Scheide des gesunden Rindes
Berlin F.U., Vet.-med. Diss. 1957

55. Taxacher, J. — Untersuchungen über Bakterienflora im Ejakulat des Bullen
München, Vet.-med. Diss. 1952

56. Topley, u. G.S. Wilson — Principles of bacteriology and immunity
4. Ed. Vol. I, S. 550; London: Arnolds 1955

57. Wagner, W.H. u. L. Lammers — Cortison und Prednisolon bei der experimentellen Mäusetuberkulose
Medicin u. Chemie 6, 1958, 225

58. Watanabe, M. u.a. — Studies on spontaneous corynebacteriosis in mice with special reference to the effect of cortisone on Corynebacterium kutscheri infection
Bull. Nat. Inst. Animal Health 38, 1960, 23

59. Weitz, B. — The bacterial flora found in the vagina of dairy cows with special reference to Corynebacteria
J. comp. Path. 57, 1947, 191

60. Wester, J. — Pyelonephritis in cows
Ned. tschr. geneesk 53, 1927, 1105
Zit. n.: Fischer (19)

Herrn Professor Dr. Hartwigk möchte ich am Schluß meiner Arbeit für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung, die er mir jederzeit zuteil werden ließ, herzlich danken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Renk für die in seinem Institut durchgeführte histologische Untersuchung von Mäusenieren.

Lebenslauf

Als viertes Kind des Diplomlandwirtes Dr. Friedrich Untermann und seiner Ehefrau Carla, geb. Noack, wurde ich am 25.7.1936 in Berlin-Schöneberg geboren.

Die Reifeprüfung habe ich am 26.2.1955 an der Paulsen-Oberrealschule in Berlin-Steglitz abgelegt. Am 17.5.1955 wurde ich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Hier habe ich am 29.4.1957 die Vorprüfung und am 7.5.1960 das tierärztliche Staatsexamen bestanden. Die Praktikantenzeit habe ich in Berlin an der Tierklinik für Geburtshilfe der Veterinärmedizinischen Fakultät abgeleistet.

Seit dem 15.7.1960 bin ich als wissenschaftlicher Hilfsassistent im Institut für Veterinär-Hygiene der Freien Universität tätig.